



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS

ACTIVIDAD DE LA BETA-GLUCURONIDASA
SERICA EN LA ATEROSCLEROSIS.

AUTOR: Fernando Galán y Galán
DIRECTOR: Miguel Garrido Peralta

1 de Septiembre de 1976


T.D.
6/28

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS

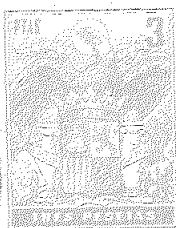
Director: Don Miguel Garrido Peralta.

ACTIVIDAD DE LA BETA-GLUCURONIDASA SERICA
EN LA ATROSCLEROSIS.



Tesis doctoral para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía.

R. 8.370





D. MIGUEL GARRIDO PERALTA; CATEDRATICO DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICO: Que el presente trabajo, titulado: "ACTIVIDAD DE LA BETA-GLUCURONIDASA SERICA EN LA ATROSCLEROSIS", ha sido realizado en esta Cátedra durante los años 1.974 a 1.976, bajo mi orientación y dirección, por el licenciado D. Fernando Galán y Galán.

Por todo lo cual autorizo al interesado a presentar dicho trabajo con la finalidad de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía, por creer que cumple todas las condiciones necesarias que debe reunir una Tesis Doctoral.

Sevilla, Septiembre de 1.976

Vº Bº

EL DECANO

ACTIVIDAD DE LA BETA-GLUCURONIDASA SERICA EN LA
ATEROSCLEROSIS.

TESIS DOCTORAL

FERNANDO GALAN Y GALAN

Sevilla, 21 de Septiembre de 1.976

I N D I C E

DEDICATORIA	6
PROLOGO	8
INTRODUCCION	
Aterosclerosis: Concepto e Historia	11
Epidemiología. Factores de riesgo	13
Hiperlipidemia	15
Dieta	25
Hipertensión	28
Obesidad	29
Habito de Fumar	31
Actividad Física	33
Factores Psicológicos	34
Factores Genéticos	35
Otros	36
Mucopolisacáridos y Aterosclerosis	37
Diabetes y Aterosclerosis	50
Beta-Glucuronidasa	55
B-Glucuronidasa, GAG, Aterosclerosis y Diabetes	58
OBJETO DE LA TESIS	60
MATERIAL Y METODOS	62
RESULTADOS	69
DISCUSION	89
CONCLUSIONES	99
BIBLIOGRAFIA	103
APENDICE	135

DEDICATORIA

A mis padres.

PROLOGO

Deseo aprovechar esta oportunidad para expresar mi mayor agradecimiento al Profesor Garrido Peralta, al Profesor Jiménez Pereperez y al Doctor Araquistain Echabe, que con tanto afecto y paciencia me han sabido aconsejar, estimular y dirigir en la realización de este trabajo.

Asimismo, quiero agradecer al Doctor Pérez Cano y a los demás compañeros de Cátedra, tanto médicos como alumnos por su - desinteresada colaboración y también a las Cátedras de Clínica - por haberme facilitado una gran parte de la casuística.

Finalmente quisiera agradecer la valiosa colaboración -- del Servicio de Enzimología de este Hospital y en especial a la Doctora Merchante por el material que puso a mi disposición, así como la abnegada ayuda de las A.T.S. Sra. Isabel Fernández y Srtas. Regla López y Encarnación de la Paz.

I N T R O D U C C I O N

A T E R O S C L E R O S I S

CONCEPTO E HISTORIA. EPIDEMIOLOGIA. CLASIFICACION DE LOS FACTORES DE RIESGO. HIPERLIPIDEMIA. DIETA. HIPERTENSION. OBESIDAD. HABITO DE FUMAR. ACTIVIDAD FISICA. FACTORES PSICOLOGICOS. MUCOPOLISACARIDOS Y --
 ATEROSCLEROSIS. DIABETES Y ATEROSCLEROSIS. BETA-GLUCURONIDASA. --
 BETA-GLUCURONIDASA, GLUCOSAMINOGLICANOS, ATEROSCLEROSIS Y DIABETES.

C O N C E P T O E H I S T O R I A

La arteriosclerosis es un término genérico que se emplea -- para describir la degeneración resultante del engrosamiento e inducción de la pared arterial, pudiéndose distinguir dentro de ella a la aterosclerosis que afecta principalmente a la capa íntima más comúnmente de aorta, coronarias y arterias cerebrales, pudiendo acompañar ó acelerar las otras formas:

- 1) Cambios involutivos.
- 2) Calcificación focal, en sus dos formas, de Monckeberg -- común en las extremidades inferiores y la esclerosis de Fahr, calcificación de las ramas extramurales de las arterias cerebrales y,
- 3) Arteriolosclerosis.

La aterosclerosis es "una asociación, en proporciones variables, de modificaciones de la íntima de las arterias, consistente en un acúmulo local de lípidos, de complejos glucídicos, de sangre y de productos de origen sanguíneo, de tejidos fibrosos y de depósitos -- calcáreos, que dan lugar a modificaciones de la capa media" (O.M.S. 1.957).

Si bien es la enfermedad que más alta mortalidad causa en las civilizaciones actuales, su existencia data de antiguo, ya que fue descrita por los clásicos griegos y descubierta en momias egipcias de 1.600 años antes de J.C. por RUFFER en 1.911.

En 1.570 FALOPPIO, descubrió lesiones degenerativas arteriales, pero hasta 1.775, no fue acuñado el término "ateroma" (del griego atere, engrudo) por ALBRECHT VON HALLER, para despertar el interés sobre el hecho del ablandamiento que acompaña con frecuencia a la esclerosis y a los aneurismas, que ya había sido señalado por VESALIO y otros anatomistas del siglo XVI y XVII.

En 1.843, VOGEL (1) descubrió que el principal componente del ateroma era el colesterol, aunque el primero en llamar la atención sobre la naturaleza grasa de las lesiones ateromatosas fue probablemente VIRCHOW en 1.856. En el siglo XIX se creyó durante un tiempo que los fenómenos que ocurrían en la interfase sangre-endotelio podrían causar ateromas, teoría trombogénica de ROKITANSKY 1.852; pero para la época en que se acuñó el término ATEROSCLEROSIS -MARCHAND 1.904 (2)- el concepto dominante era en el sentido de que las lesiones constituían ablandamientos de la íntima secundarios a un aumento del tejido conjuntivo de la subíntima que a su vez era debido a fuerzas mecánicas, RINDFELD 1.872.

La actual preocupación por la importancia etiológica de la infiltración lipídica -GOFMAN 1.950 (3)- se inició por 1.910, al demostrarse un aumento de colesterol en los ateromas -WINDAUS (4)- y la producción experimental de aterosclerosis -mediante la alimentación de conejos con una dieta rica en carne, leche y huevos- por primera vez en 1.908 (IGNATOWKI y SALTIKOV (5) y ANITSCHKOW (5) en 1.913, produjo lesiones típicamente aterosclerosas alimentando conejos con colesterol disuelto en aceite de girasol.

Hemos de señalar por último el estudio FRAMINGHAM realizado en el período 1.962-1.968, que ha sido una valiosa aportación al conocimiento más profundo de esta enfermedad.

E P I D E M I O L O G I A

La razón de considerar, aunque someramente, los factores de riesgo de la cardiopatía coronaria como manifestación "princeps" de la aterosclerosis, se basa en la verdadera epidemia que sufren los países de nivel de vida elevado, especialmente en varones (6). Así en Estados Unidos de Norteamérica, por lo menos desde 1.968, aunque no ha crecido, tampoco hay señal de disminución (7), y hasta entonces era 375 muertos por 100.000 habitantes. En España en 1.968, las enfermedades cardiovasculares fueron la causa del 40% de fallecimientos.

Son factores de riesgo "los hábitos, caracteres y anomalías que se acompañan de un aumento notable (por ejemplo, 100 por 100 ó más) de susceptibilidad para la cardiopatía coronaria" (8) (166). En particular guardan relación con una mayor tendencia al comienzo prematuro de la enfermedad, ó sea antes de los 65 años. Su conocimiento nos es útil para la prevención de lesiones avanzadas graves, ó, por lo menos de su desarrollo prematuro.

Un ejemplo es que entre las 626.000 muertes coronarias, que aproximadamente tuvieron lugar en EE. UU. en 1.967, unas 167.000 --11% del total-- ocurrieron en personas de 35 a 64 años de edad (9). De estas 167.000 muertes coronarias, 127.000 tuvieron lugar en varones y 40.000 en mujeres, ó sea en proporciones 3:1.

CLASIFICACION DE LOS FACTORES DE RIESGO (10)

1. Factores de riesgo que incluyen el medio social y el régimen de vida, por ejemplo, dieta usual rica en grasa saturada, colesterol, calorías, consumo de cigarrillos, hábitos de vida sedentaria.
2. Factores de riesgo que incluyen mecanismos reguladores bioquímicos-fisiológicos endógenos, pero susceptibles de influencia exógena - (por ejemplo, dieta, agentes farmacológicos) -hipercolesterolemia e hiperlipidemia -hiperlipoproteinemia, hipertensión, hiperglucemia, hiperuricemia, frecuencia cardíaca rápida en reposo.
3. Factores de riesgo que incluyen patología de sistemas orgánicos, por ejemplo, anomalías de ECG, hipotiroidismo, enfermedad renal.
4. Factores de riesgo que incluyen hechos biológicos fundamentales - y que no suelen ser susceptibles de influencia exógena, por ejemplo, edad y sexo.

Estos factores varían según la edad y tienden a ser aditivos, por ejemplo, en un estudio efectuado en FRAMINGHAM (11), la combinación de hipercolesterolemia, hipertensión y hábito de fumar aumentó la frecuencia de cardiopatía isquémica 8 veces, en comparación con la presentada por los individuos sin ninguno de estos factores. El riesgo fue 5 veces mayor que el relacionado con cualquiera de dichos factores aislados y dos veces y media mayor que en el caso de solo dos factores combinados.

H I P E R L I P I D E M I A

Desde la primera producción experimental de aterosclerosis en 1.908 por IGNATOWSKY y SALTIKOV (5) (12) en conejos con leche, - carne y huevos, y 5 años más tarde por ANITSCHKOW y CHATALOTOW (5) (12), también en conejos con colesterol puro disuelto en aceite, -- los estudios experimentales de lesiones vasculares ateroscleróticas espontáneas en palomas (13), ardillas (14), cerdo (15) y mono (16), debiéndose en las palomas probablemente a la alta presión arterial, así como las inducidas experimentalmente en ratas (17), monos (18), perros (19), palomos (13), cerdos (20), cobayos (21) y recientemente en primates (22), mediante dietas ricas en colesterol, han supuesto avances importantes en el estudio de la aterosclerosis.

El requerimiento fundamental para producir lesiones ateromatosas en animales es la elevación del nivel sanguíneo de colesterol, junto con alteraciones en el cociente de lipoproteínas alfa/beta (23). No todos los animales muestran la misma susceptibilidad para padecer la aterosclerosis, existiendo una relación inversa entre el cociente de lipoproteínas alfa/beta y el grado de susceptibilidad - (24). Así, las aves, con un cociente de 0,60, son los animales más susceptibles (24) y el perro, con un cociente de 10, es un animal - particularmente resistente a la aterosclerosis.

De los hallazgos encontrados en la aterosclerosis anormal espontánea y en la experimental, podemos sacar las siguientes conclusiones siguiendo a GONZALEZ SANTOS y cols (25):

1. Mediante la ingestión de lípidos podemos reproducir en ciertos - animales un cuadro anatomopatológico similar a la ateromatosis - humana.
2. La precocidad de la presentación de lesiones ateroscleróticas en las diversas especies animales, está muy en relación con el nivel de la lipemia, particularmente la colesterolemia.

3. En la aterosclerosis animal se encuentran anomalías del metabolismo lipídico en la pared arterial, refiriéndose principalmente los hallazgos a la proporción de las diferentes grasas y a la síntesis de los fosfolípidos.
4. La hiperlipidemia influencia las alteraciones parietales arteriales, a través de modificaciones en los mecanismos enzimáticos.

Estos resultados obtenidos en experimentos animales encuentran serias objeciones al ser aplicados a la especie humana. Así, la producción de aterosclerosis es mucho más fácil en animales hervíboros que en carnívoros, entre los que se encuentra el hombre. El nivel plasmático de colesterol determinante del desarrollo experimental de aterosclerosis es muy elevado, entre 1.000 y 4.000 mgrs. por 100 mls., lo cual no tiene contrapartida en el hombre. ALTSCHULE (26) es más audaz en sus aseveraciones, diciendo "que en muchos experimentos se ha inducido anormalidad en los animales por manipulación de su estado hormonal. Sin embargo, por poco satisfactorios que estos experimentos puedan ser, lo son todavía menos, hasta el punto de quedar totalmente invalidados por el hecho bien conocido por los químicos, pero casi totalmente ignorado por los patólogos experimentales, de que el colesterol, una vez expuesto al aire, es oxidado rápidamente a una ó dos docenas de otros compuestos, algunos de los cuales pueden ejercer efectos altamente tóxicos sobre los vasos sanguíneos".

COLESTEROL

Es indudable que el colesterol se halla asociado de algún modo con el proceso aterosclerótico y con sus graves consecuencias. Ahora bien, si su papel es etiológico en el sentido de representar un factor esencial, ó incluso ser el iniciador del proceso en presencia de circunstancias propicias, es, hoy por hoy, discutible, - aunque no se considere probable.

Se considera hoy indiscutible la conclusión de que los lípidos sanguíneos (en particular el colesterol) aportan algún tipo de contribución importante al proceso de la aterosclerosis y de -- sus secuelas mortales. Hay una cadena de pruebas al respecto entre las que están:

- a) En los individuos que padecen errores innatos del metabolismo - del colesterol, se observa desarrollo sumamente temprano de la enfermedad aterosclerótica. Esto nos introduce en el tema de -- las hiperlipoproteinemias, cuya clasificación se puede ver en -- los cuadros 1 y 2, según FREDERIKSON, modificada por la O.M.S. (1.970) (27) y GENNES (28), aquí solo haremos referencia a la - frecuencia de la distribución de diferentes hiperlipoproteine- mias entre pacientes ateroscleróticos.

KUO (29), en su estudio realizado en 344 pacientes ateroscleró- ticos con hiperlipemia encontró; 34 pacientes (10,2%) pertene- cían al tipo II a; 142 pacientes (42,5%) pertenecían al tipo II b y 150 pacientes (44,9%) pertenecían al tipo IV. Hallazgos pa- recidos se han referido en una serie de arteriopatía coronaria confirmada angiográficamente (30). Coinciden también los datos con los tres tipos recientemente definidos de hiperlipidemia en cardiopatía coronaria (31) (165). CARMENA y cols (39), en 91 enfermos con cardiopatía isquémica obtiene una proporción inversa.

CUADRO I

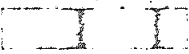
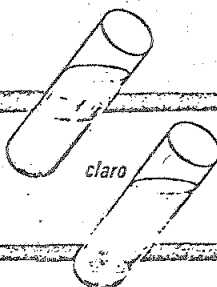
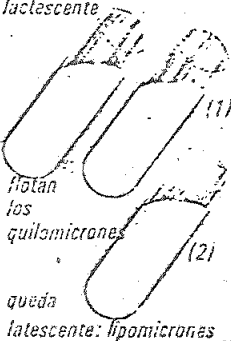

LAS HIPERLIPOPROTEINEMIAS, COMO SE DEFINEN EN LA ACTUALIDAD³

Clasificación de la WHO	Sinónimos	Criterios diagnósticos	C/TG* en el suero
I	Hiperlipemia esencial	1. Banda de quilomicrones densa	< 0.15
	Hipertrigliceridemia familiar	2. ↑ Triglicéridos séricos	
	Hiperlipemia provocada por grasa	3. ↓ PHLA**	
	Hiperquilomicronemia familiar		
	Hiperlipemia exógena		
IIa	Hipercolesterolemia esencial	1. ↑ Colesterol sérico	> 2.0
	Hipercolesterolemia familiar (con xantoma tendinoso)	2. ↑ Colesterol de LDL	
		3. Banda beta densa en electroforesis	
	Hiperbetalipoproteinemia		
	Xantoma tuberoso	4. Xantomas tendinosos, antecedentes familiares	
IIb	Hiperlipoproteinemia mixta	Banda prebeta, además de la anterior (IIa)	
III	Enfermedad de beta amplia	1. ↑ Triglicérido sérico	1.0 ± 0.8
		2. Banda beta ancha en electroforesis	
	Lipoproteínas beta flotantes	3. Movilidad beta de VLDL, aislada por centrifugación	
		4. Ausencia de banda beta en gel de poliacrilamida (no en papel)	
		5. C/TG VLDL > 0.4	
IV	Hiperprebetalipoproteinemia	1. ↑ Banda prebeta	< 0.20 (inseguro pero usual)
	Hiperlipemia provocada por carbohidratos	2. ↑ Triglicéridos séricos	
	Hiperlipemia endógena	3. ↑ Colesterol de VLDL	
		4. LDL normal o bajo	
		5. Sin quilomicrones	
V	Hiperlipidemia mixta	1. ↑ TG sérico	0.15-0.6
		2. ↑ Banda prebeta	
		3. Presencia de quilomicrones	
		4. Excluir otros tipos (PHLA normal)	

* C/TG = proporción colesterol/triglicérido

** PHLA = actividad lipolítica después de heparina

CUADRO II

CLASIFICACION DE LAS HIPERLIPIDEMIAS IDIOPATICAS *		
Criterios de electroforesis (D. FREDRICKSON)	Criterios de dosificación química (J.L. DE GENNES)	Suero en ayunas → después de reposado
<p>Tipo II</p> 	<p>A HIPERCOLESTEROLEMIAS ESENCIALES (H.C.E.) $\text{Lípidos totales (L.T.)} \leq 3 \times \text{Colesterol total (C.T.)}$ $\frac{\text{C.T. } (\uparrow)}{\text{T.G. (N ó } \uparrow)} > 2.5$</p> <p>1. FORMA HIPERMAYOR aterógena, precoz, muy grave xantomatosis cutáneo-tendinosa monstruosa (1.3% de los casos) (C.T. entre 7 y 12 g. %)o</p> <p>2. FORMA MAYOR aterógena, menos precoz, invalidante xantomatosis tendinosa, hipercolesterolemia familiar (23% de los casos) (C.T. entre 3.5 y 7 g. %)o</p> <p>3. FORMA MENOR menor riesgo aterógeno, relativamente constante, sobre todo biológicamente, ocasionalmente cardiovascular (20.5% de los casos) (C.T. entre 2.6 y 4 g. %)o</p>	 <p>claro</p>
	<p>B HIPERGLICERIDEMIAS MAYORES $\text{L.T.} > 3 \times \text{Colesterol total (C.T.)}$ $\frac{\text{T.G. } (\uparrow)}{\text{C.T. (N ó } \uparrow)} > 2.5$</p> <p>1. HIPERQUILOMICRONEMIAS EXOGENAS LIPIDODEPENDIENTES (Post-Heparina-Lipoproteína Lipasa = P.H.L.A. - \downarrow) (0.7% de los casos) riesgo vascular inexistente; riesgo de pancreatitis + +</p> <p>2. HIPERLIPOMICRONEMIAS ENDOGENAS (P.H.L.A. = Normal) (16% de los casos) glucídodependientes: en potencia riesgo vascular alcoholídepndientes y pletorodependientes: notable riesgo aterógeno, directamente y por vía diabética</p>	<p>lactescente</p>  <p>flotan los quilomicrones (1)</p> <p>queda latescente: lipomicrones (2)</p>
	<p>C HIPERLIPIDEMIAS MIXTAS $\text{C.T. } \uparrow ; \text{T.G. } \uparrow$ $\frac{\text{C.T. } \uparrow}{\text{T.G. } \uparrow} \approx \frac{\text{T.G. } \uparrow}{\text{C.T. } \uparrow} \leq 2.5$</p> <p>1. FORMA MAYOR riesgo aterógeno (5% de los casos) con o sin xantomatosis tuberosa pura (síndrome de los pliegues palmares de FREDRICKSON)</p> <p>2. FORMA MENOR marcado riesgo aterógeno (33.5% de los casos) constante, puramente biológica, ocasionalmente cardiovascular</p> <p>N.B. Investigar la existencia de una hiperlipidemia de este tipo antes de prescribir un estroprogestágeno ovariostático (**)</p>	<p>opalescente</p> 

- b) En las personas con valores altos de colesterol, en estudios epidemiológicos, se ha comprobado desarrollo de enfermedad cardíaca coronaria, con mayor frecuencia que en aquellos con valores más bajos, siendo el riesgo proporcional al grado de elevación del co le s t e r o l e s t e r o l s a n g u í n e o.

Así en el estudio FRAMINGHAM (32), los datos epidemiológicos indi ca r o n que el riesgo de cardiopatía coronaria en hombres jóvenes -- era unas 6 veces más alto en aquellos cuyo colesterol estaba por encima de 260 mgr. por 100 ml., que en aquellos que tenían menos de 220 mgr. por 100 ml.. Los comprendidos entre las edades 50-59 años al comienzo del estudio, el incremento de cardiopatía coro na r ia fue 3 veces superior si el colesterol sérico estaba por encima de 260 mgr. por 100 ml., comparado con niveles inferiores a -- 220 mgr. por 100 ml.. En las mujeres la correlación entre co le s t e r o l y frecuencia de cardiopatía coronaria parece hallarse solamente en las menores de 50 años de edad.

En España SANCHEZ DE LA CUESTA y cols. (33) han seguido durante -- varios años la evolución de 320 enfermos, observando una frecuencia doble de accidentes vasculares en el grupo de sujetos con co le s t e r o l e m i a superior a 300 mgr. por 100 ml., en relación a otro grupo, cuyos valores estaban por debajo de 250 mgr. por 100 ml.

KEYS y cols. (34), sugieren que puede hacerse una predicción se g ú n una ecuación, en la cual el riesgo de infarto de miocardio es proporcional al cubo de la concentración de colesterol sérico e, incluso, mayor.

- c) En los países con altos valores promedio de colesterol, en sus -- habitantes, se registran índices elevados de muertes por coro na r i o p a t i á s, mientras que en los valores bajos los índices de m o r t a l i d a d s o n m í n i m o s.

Así KEYS y cols. (35), ponen de manifiesto que en poblaciones con baja frecuencia de cardiopatía isquémica se encuentran los promedios de colesterol más bajos (180 mgr. por 100 ml. entre bantúes, japoneses, trabajadores manuales de la India), mientras que los valores más altos (promedio de 250 mgr. por 100 ml.) se observaron en Finlandia, país que registra la mayor incidencia de cardiopatía coronaria en índice de mortalidad por dicha causa (475 muertes por 100.000 habitantes) (36) que se haya publicado.

Conviene no perder de vista, sin embargo, que los resultados estadísticos derivados de los estudios epidemiológicos nunca podrán establecer una relación causa-efecto, debiéndose relacionar siempre estos resultados con la experiencia clínica y los experimentos en animales.

El colesterol, tanto libre como esterificado, que se encuentra en la pared arterial excede su cantidad de la que podría ser explicada como resultante de la formación local del mismo. Además su concentración (70 por 100 en forma esterificada y 30 por 100 libre) (37) se corresponde estrechamente con los niveles plasmáticos. Sin embargo, el origen del colesterol y la causa de su acumulación permanecen inciertos, aunque hay evidencia que esto puede ser debido, en último lugar, a la filtración dentro de la íntima arterial de lipoproteínas de baja densidad (L.D.L.) ricas en colesterol, procedentes del plasma; la posible contribución de la síntesis local y el aclaramiento de colesterol de la pared arterial no ha sido resuelto.

La lipoproteína de alta densidad (H.D.L.), que está en alta proporción en el perfil lipoprotídico femenino, tiene cierta función en el mantenimiento de los niveles tisulares de colesterol y sobre el nivel de ésteres de colesterol en plasma. Los estrógenos la aumentan y los andrógenos la disminuyen. MILLER (38), recientemente, postula que una disminución de la H.D.L., aumenta el "pool" del coleste

rol corporal con aumento de riesgo de cardiopatía coronaria. Así en la enfermedad de Tangier, en la cual hay casi una ausencia de H.D.L., el colesterol se acumula en muchos tejidos, incluyendo las paredes de los vasos sanguíneos, por lo que ha sido sugerido que el transporte del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado, para su catabolismo y excreción, puede ser una función de la H.D.L.. Quizás puede ir por este camino la explicación de la baja incidencia de -- cardiopatía coronaria en la mujer hasta la menopausia, en la que -- los estrógenos decaen.

TRIGLICERIDOS

Desde que ALBRINK y MAN (40) postularon que los triglicéridos están más asociados a la aterosclerosis que el colesterol, y que la cardioesclerosis se ve con más frecuencia en sujetos con triglicéridos elevados que en los que tienen valores normales, y diversos autores han centrado sus trabajos sobre este aspecto.

Según CARLSON (41), en sujetos menores de 50 años el nivel de triglicéridos guardaría mejor correlación con el infarto de miocardio que el nivel de colesterol; por encima de los 50 años (42) ocurriría lo inverso. HAYES y NEILL dicen que la hipertriglicéridemia guardaría más correlación con el infarto, y la hipercolesterolemia con el angor. Por el contrario, la muy baja incidencia de cardiopatía coronaria entre los esquimales se atribuye a su baja concentración de triglicéridos y prebetalipoproteínas.

Existen otros estudios (44, 45, 47, 48) en los que se hace referencia a la alta incidencia de hiperlipoproteinemia tipo IV entre los sujetos jóvenes afectados de cardiopatía isquémica, incluso llegando a interpretar los niveles elevados de triglicéridos como un factor de riesgo independiente para la cardiopatía isquémica, I.H.D.

Para interpretar estos hechos es necesario tener en cuenta que después de un infarto reciente hay fluctuaciones en el nivel de triglicéridos séricos, que pueden durar varios meses (49) y también pueden aumentar las prebetalipoproteínas (50). Posiblemente se trata de la agravación por el stress de una situación anómala preexistente. BROWN y cols. (46) prolongan sus observaciones durante 4 años, obviando esta posible fuente de error, realizando un estudio sobre 1.851 hombres. Sus resultados pusieron en evidencia la dificultad existente para separar una relación independiente entre el colesterol y/o los triglicéridos y la I.H.D. El número de

sujetos con hipertrigliceridemia y colesterol normal fue tan reducido que no pudieron alcanzarse conclusiones definitivas. También llegaron a esta conclusión PATTERSON y SLAK (51).

Podemos finalizar con estas palabras de KEYS (52), "después de diez años de que el doctor Lars Carlson, en Suecia, y la doctora Margaret Albrink, en Estados Unidos, afirmasen que la concentración de triglicéridos en el suero es más instructiva, en lo que a la aterogénesis se refiere, que el colesterol; esta afirmación sigue sin demostrarse".

D I E T A

El impulso fundamental de todos los estudios sobre ella ha sido desencadenado por el deseo de comprobar la validez de la teoría de que la aterosclerosis es un proceso metabólico relacionado con la dieta y los niveles séricos de lípidos. En líneas generales, todos los trabajos efectuados hasta la fecha en Europa, América y Japón, en concreto el de KEYS (52), han confirmado que el contenido de la dieta en grasas saturadas influye decisivamente sobre los niveles de colesterol. Pero sobre la teoría dietética como génesis de la aterosclerosis ALTSCHULE (55) comenta que con respecto a la aterosclerosis en animales, los hallazgos son opuestos a los que cabría esperar basándose en tal teoría, esto es, los animales que reciben alimentos frecuentes de una dieta que contenga gran cantidad de grasas no saturadas, padecen más aterosclerosis que aquellos que ingieren enormes cantidades de carne grasosa con intervalos ampliamente espaciados.

Existen algunos estudios (53, 54), llevados a cabo en poblaciones aisladas del continente africano (los Masai y los Samburu) donde, al parecer, la ingestión de dietas ricas en grasas saturadas no va asociada a colesterolemias altas ni a aterosclerosis. Pero — algunos aspectos como los hábitos dietéticos y la actividad física, así como un alto porcentaje de colesterol excretado en la bilis, — son suficientemente importantes como para restar significación a los resultados.

De todos modos, hoy se acepta que al menos hay tres determinantes dietéticos de la concentración de colesterol plasmático en sujetos normales: la ingesta de colesterol, la ingesta de grasas saturadas y la ingesta de grasas poliinsaturadas. Sus interrelaciones se expresan por medio de la fórmula de KEYS, ANDERSON y GRANDE (56):

$$C = a (2S - P) + b Z$$

en donde C es la variación en el colesterol plasmático expresado en mg por ml, debido a cambios isocalóricos en el porcentaje de calorías totales proporcionadas por los ácidos grasos saturados (S) y poliinsaturados (P), Z es la raíz cuadrada del colesterol de la dieta en mg por 1.000 calorías de dieta, y a y b son constantes. Su utilidad clínica es tan solo cualitativa. Destaca el hecho de que la cantidad de ácidos grasos saturados e insaturados de la dieta es más importante que la simple relación de grasa dietética poliinsaturada a saturada. Tanto la reducción de ácidos grasos saturados, como el aumento de ácidos grasos poliinsaturados tiende a disminuir el colesterol y su influencia es mayor que aquella ejercida por el colesterol ingerido en la dieta. Es desconocido el mecanismo por el cual estas modificaciones en la dieta actúan sobre el desarrollo de la aterosclerosis.

Es conocido el hecho de que la hiperlipoproteinemia tipo II, que tiene un valor sanguíneo elevado de colesterol, suele responder deficientemente a la dieta baja en colesterol y ácidos grasos saturados, pero ello no debe causar desaliento, pues estudios cuidadosos de balance de colesterol han demostrado que el colesterol sérico no refleja necesariamente cambios en el valor del fondo común de colesterol corporal (57). De hecho, el informe reciente de un médico con tipo II que durante 8 años siguió una dieta pobre en colesterol, solo demostró la normalización de colesterol sérico después de desaparecer el xantelasma en el último año de tratamiento (58). Esto sugiere que intentar obtener un balance negativo de colesterol con tenacidad en pacientes con hipercolesterolemia familiar puede acabar suprimiendo las acumulaciones tisulares de colesterol, quizás incluso las lesiones vasculares. Podemos decir con STAMLER (10), "la dieta, en relación con la hipercolesterolemia y la cardiopatía isquémica, es, en el lenguaje epidemiológico, una causa esencial, pero no suficiente".

Los hidratos de carbono inducen un aumento de triglicéridos endógenos por fabricación a expensas de ellos; en las hiperlipoproteinemias que cursan con hipertrigliceridemia (tipo IIb, III, IV y V) se debe reducir su ingesta, al igual que la de alcohol, ya que, como es sabido, éste ejerce una poderosa influencia sobre el metabolismo lipídico en todas las personas y, en particular, en los pacientes propensos a la elevación de los valores de prebetalipoproteínas. Esto se debe a que el alcohol estimula la liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo, aumenta la síntesis de prebetalipoproteínas en el hígado y retarda la eliminación de la circulación de quilomicrones y de prebetalipoproteínas (59).

El nexo entre dieta y aterosclerosis tiene aun que ser deducido de los datos comprobados y estadísticamente importantes, requiriendo para ello de 10.000 a más de 50.000 sujetos para producir una respuesta significativa en 5 a 7 años a través de dos tipos principales de estudio: prevención primaria y secundaria.

Prevención primaria: Consiste en alterar la dieta en sujetos sin I.H.D. evidente para observar el efecto sobre la tasa de frecuencia.

Prevención secundaria: Consiste en alterar la dieta en pacientes que tienen una I.H.D. definida y ver el efecto sobre las tasas de morbilidad y mortalidad. A estos modos de estudio hace referencia SHAPER, en un simposium en Londres organizado por CELIA OAKLEY y BARRY LEWIS, recogido brevemente en una editorial de la revista LANCET (60). En este mismo, MARK ARMSTRONG comunicó la regresión de aterosclerosis experimental en primates sometidos a terapéutica dietética.

H I P E R T E N S I O N

El acuerdo es unánime a la hora de reconocer que la hipertensión es un importante factor favorecedor de la aterosclerosis.

Es un hecho que el ritmo de formación de ateroma es proporcional a los valores de lípidos sanguíneos y de presión arterial -- inducidos experimentalmente en animales (61) y observados espontáneamente en el hombre (62). En el estudio FRAMINGHAN, se comprobó -- que la incidencia de cardiopatía coronaria se hacía 5 veces mayor -- si la tensión arterial excedía de 160/95 mm. Hg. (63). Se piensa -- que uno de los motivos por los que la incidencia de cardiopatía isquémica es menor en Inglaterra que en Estados Unidos es la cifra media de tensión arterial, más baja en el primer país. Si se consideran ambas presiones, sistólica y diastólica, los varones con hipertensión verdadera, ó sea, aumento de la diastólica con aumento concomitante o no de la sistólica, tienen mayor peligro que los varones normotensos (8). El mecanismo en virtud del cual la hipertensión arterial predispone a una aceleración de la aterogénesis no -- está aclarado. Hay signos de metabolismo alterado en la capa media y de aumento de permeabilidad de la íntima en condiciones de aumento de la tensión de la pared arterial (64).

El principal factor de riesgo para los accidentes vasculares cerebrales es, en opinión de la mayoría de los autores, la hipertensión arterial. Los estudios retrospectivos hechos sobre los -- accidentes vasculares cerebrales, no se ha observado relación entre la hipercolesterolemia y la trombosis ó hemorragia de los vasos cerebrales. Entre los prospectivos, CHAPMAN (65) llega a la misma conclusión, no así el estudio de FRAMINGHAN dirigido por KANNEL (66), en el que se apreciaba una relación evidente entre los valores de -- colesterol plasmático al comienzo del estudio y el riesgo a padecer infarto cerebral. Es interesante señalar que esta relación existe --

únicamente si se consideraba a los pacientes con edades inferiores a los 50 años, no pudiendo demostrarse relación alguna a partir de esta edad.

O B E S I D A D

Las relaciones entre obesidad y las enfermedades cardiovasculares no solo son complejas y multifactoriales, sino que, además, a consecuencia de la asociación de diversos mecanismos de acción que se influyen recíprocamente, son muy complicadas, lo que dificulta la valoración de su papel cuantitativo en el caso individual.

Las relaciones entre obesidad y enfermedades cardiovasculares se ponen de manifiesto por (67):

1. La marcada coincidencia con los factores de riesgo más importantes de la aterosclerosis: hipertensión, trastornos del metabolismo de los lípidos, hidratos de carbono y ácido úrico.
2. Las alteraciones anatómicas y funcionales del corazón y los órganos circulatorios:
 - a) Afectación del corazón en la obesidad (lipomatosis cardíaca).
 - b) Sobrecarga excesiva del corazón, con simultáneos trastornos de la hemodinámica y reducción del rendimiento general y del cardíaco.
 - c) Disminución de la actividad corporal, con influencia negativa sobre la hemodinámica y el metabolismo.
 - d) Afectación de la dinámica respiratoria.

3. La mayor incidencia de trastornos del sistema venoso.
4. Las posibles influencias sobre el sistema de coagulación, que pueden promover la aterosclerosis y sus complicaciones (alteración de la actividad fibrinolítica y de la actividad de la protrombina, de la adhesividad de las plaquetas y de la agregación de los eritrocitos).

En el estudio de FRAMINGHAM dirigido por KANNEL (68), un aumento del 20% en el peso corporal por arriba de lo normal para la población general, ó un importante aumento de peso después de los 25 años, se acompaña de una mayor frecuencia de angina de pecho y muerte súbita, pero no de infarto de miocardio entre los hombres. En las mujeres, la obesidad fue un riesgo extra de cardiopatía isquémica, solo si existían concomitantemente hipercolesterolemia e hipertensión.

H A B I T O D E F U M A R

Los estudios epidemiológicos, tanto retrospectivos como actuales, han proporcionado resultados muy definidos que revelan una mayor frecuencia de cardiopatía coronaria en fumadores que en no fumadores, lo cual resulta especialmente cierto cuando se considera el riesgo entre fumadores jóvenes de cigarrillos que mueren de esta enfermedad, el cual es dos ó tres veces superior al de los no fumadores. La frecuencia de cardiopatía coronaria es más alta en fumadores que inhalan el humo, que en los que no lo inhalan y también más alto en fumadores de cigarrillos que en los fumadores de puro ó pipa, en quienes el riesgo es poco más elevado que en los no fumadores. En los exfumadores de cigarrillos se observa una firme disminución del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria, y después de 10 años de abstinencia el riesgo se aproxima mucho al de los no fumadores (69 - 70).

La nicotina del tabaco produce vasoconstricción y favorece la liberación de catecolaminas (69, 70, 71), además predispone a la iniciación de arritmias, especialmente en presencia de lesión del miocardio (72). Los aumentos de catecolaminas provocan una liberación de ácidos grasos libres a partir del adipocito (73, 74); metabolizados a nivel del hígado, son excretados bajo forma de lipoproteínas que tienden a fijarse sobre la pared arterial alterada.

KJELDSSEN y ASTRUP (75), opinan que los resultados experimentales obtenidos por ellos y por otros autores que han investigado los efectos aterógenos de la exposición moderada al monóxido de carbono con producción de concentraciones de carboxihemoglobina equiparables a las observadas en fumadores de gran número de cigarrillos, indican decididamente que el monóxido de carbono del humo del tabaco es un compuesto tóxico de importancia primordial, lo cual es confirmado por el hallazgo de una correlación entre los niveles de carboxi

hemoglobina en fumadores elejidos al azar y la frecuencia de aterosclerosis. Las concentraciones en fumadores de carboxihemoglobina superiores al 5 por ciento suponen un riesgo 20 veces mayor de contraer aterosclerosis, que en los fumadores del mismo sexo y edad con valores inferiores al 3 por ciento (76).

Como la hipoxia produce en principio cambios vasculares similares a los de la exposición al monóxido de carbono, podría concluirse que la privación de oxígeno es el efecto primario del monóxido de carbono.

ACTIVIDAD FÍSICA

El estilo de vida sedentario, con la consiguiente falta de adaptabilidad cardiopulmonar, también se ha culpado y se ha calificado de factor de riesgo. Los datos iniciales sobre la inactividad física como posible factor de riesgo provienen de Gran Bretaña: en poblaciones relativamente homogéneas de varones de mediana edad, la mortalidad por enfermedad coronaria, en un plazo largo, era mayor -- en grupos cuyo trabajo incluía actividad física relativamente reducida (conductores de autobuses y operadores telefónicos) que en -- otras personas más activas (carteros) (8).

Los datos más positivos provienen de FRAMINGHAM (8). Cuando se valoraron simultáneamente cinco índices de actividad y adaptabilidad, las personas consideradas como más capaces tenían menos crisis cardíacas mortales que las estimadas menos capaces. Por otra parte, un estudio de 5 años en gran escala de grupos de varones -- europeos de mediana edad no fue confirmatorio, con referencia a la actividad (77). Quizás, el efecto beneficioso del ejercicio se debe a un aumento de la circulación colateral.

FACTORES PSICOLÓGICOS

OSLER (78), señaló que sus pacientes con angina de pecho -- mostraban una conducta lo bastante característica para permitir un diagnóstico de presunción de cardiopatía coronaria en un nuevo paciente tan solo por la manera tan peculiar de presentarse al consultorio.

Actualmente se clasifican a los hombres en dos tipos de -- personalidad con frecuencia diferente de C.I.. El tipo "A" (79) es compulsivo, esforzado y terco en comparación con el tipo "B", más -- perezoso ó pasivo. Los primeros tienen 3 veces mayor frecuencia de C.I..

Existe la impresión clínica general de que los esfuerzos -- físicos, la ansiedad u otras sobrecargas emocionales, se acompañan de muerte súbita e incluso con desarrollo de cardiopatía isquémica.

FACTORES GENETICOS

La inclusión de la historia familiar entre los factores de riesgo tiene la utilidad de que se puede descubrir la expresión familiar de otros factores de riesgo, como la hipertensión, diabetes e hiperlipemia.

El aumento de aterogénesis asociado con hiperlipoproteíemia familiar, especialmente tipo II y III, continua siendo la más espectacular demostración de la determinación genética de la aterosclerosis.

Ultimamente está haciendo furor las investigaciones sobre los antígenos de histocompatibilidad (HLA) y correlacionándose con distintas enfermedades. Así MATHEWS (80), dice que la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica está significativamente correlacionada con la frecuencia en la población del HLA-8 y halotipo 1-8. Los altos niveles de colesterol y la alta tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica en Finlandia puede ser debido a los efectos combinados del HLA-8 y W-15. Esto sugiere que el HLA-8 y posiblemente el W-15 están enlazados a genes, los cuales predisponen a la hipercolesterolemia y a la cardiopatía isquémica. Pero además NERUP y cols. (81), han demostrado que los antígenos HLA-8 y W-15 son -- significativamente más comunes en diabéticos insulino dependientes -- que en los controles. Estos datos nos sugieren que puede haber una base genética común entre aterosclerosis y diabetes.

O T R O S

Son también factores de riesgo, la hiperuricemia, la cual está a menudo presente en las dislipemias del tipo IV ó II + IV y las diversas formas de influencias hormonales; por ejemplo, el -- hipotiroidismo subclínico con hipercolesterolemia se acompaña con frecuencia de cardiopatía isquémica (82), y en las mujeres que toman anticonceptivos orales se han encontrado niveles aumentados de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas séricas de baja y muy baja densidad (83).

MUCOPOLISACARIDOS Y ATEROSCLEROSIS

En este apartado expondremos sucintamente, el concepto, - nomenclatura, localización, estructura, biosíntesis y algunos aspectos fisiológicos de los mucopolisacáridos y la aterosclerosis a nivel del metabolismo de la pared arterial.

Los mucopolisacáridos, (MPS), actualmente denominados glucosaminoglicanos, (G.A.G.), pueden definirse desde el punto de vista química como heteropolisacáridos compuestos de hexosamina y de glúcidos no nitrogenados unidos por puentes glucosídicos.

La nomenclatura y localización así como su composición -- por unidades se exponen en el cuadro III.

Su estructura característica --en la cual las llamadas -- "unidades repetidas" como la hexosamina y el ácido urónico, llevan a la formación de moléculas caterarias lineales, las cuales no se presentan en forma libre, sino que están unidas corrientemente a -- las proteínas, con la posible excepción del ácido hialurónico (84) -- es recogida de modo esquemático con algunas enzimas despolimerizantes en el cuadro IV.

Una representación esquemática de la biosíntesis de los -- glucosaminoglicanos, puede apreciarse en el cuadro V, donde recogemos que a partir de la glucosa y por distintas vías metabólicas se llega a la glucosamina, galactosamina, galactosa, ácido glucurónico y ácido idurónico, cuyas combinaciones adecuadas nos proporcionarán los distintos glucosaminoglicanos.

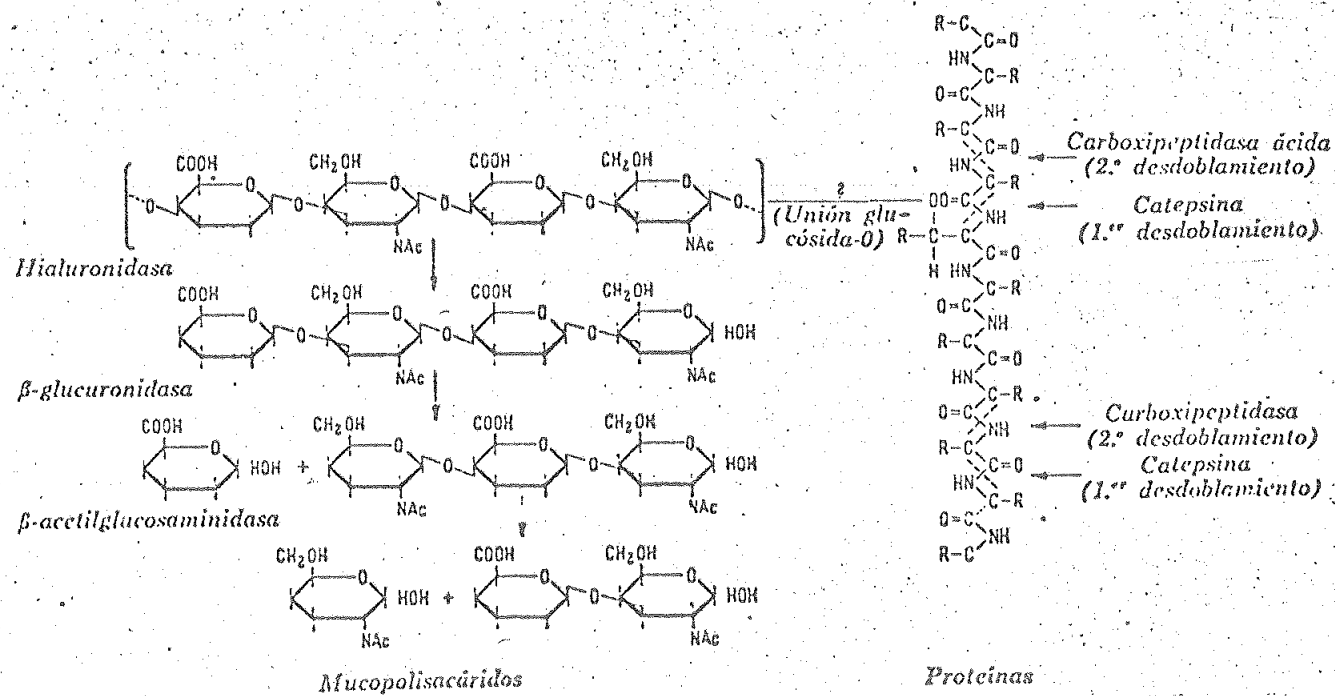
Los glucosaminoglicanos (G.A.G.) tienen una profunda significación fisiológica, al constituir un componente importantísimo de la sustancia fundamental del conectivo y al sufrir modificaciones en su cuantía y cualidad, que se denuncia histoquímicamente en

C U A D R O I I I

Nomenclatura y clasificación bioquímica de los mucopolisacáridos conocidos

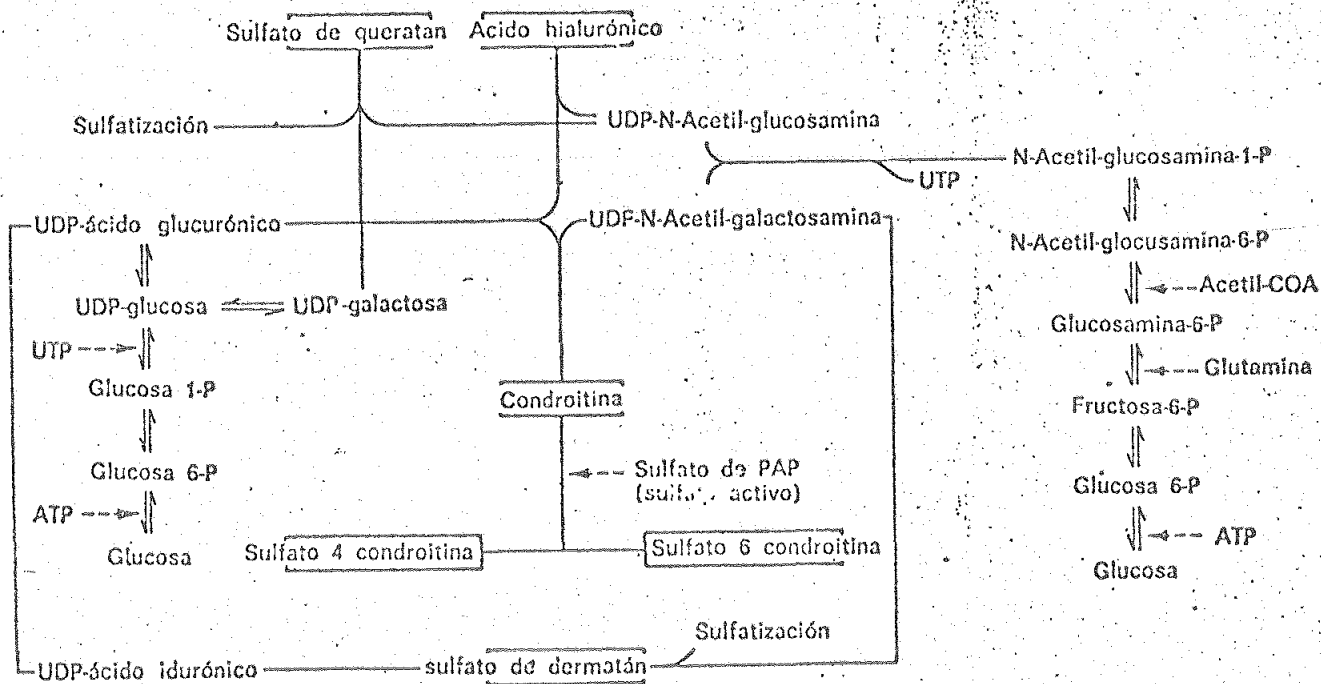
Nombre inicial	Nombre moderno	Localización	Composición por "unidades"		S	Sensibilidad a la hialuronidasa	
			Grupo amino	Grupo urónico		Testicular	Bacteriana
A. hialurónico	A. hialurónico	Líquido sinovial, cordón umbilical, piel, sexo. Nódulos reumáticos, humor vítreo; cápsula estreptocócica A	Glucosamina	Glucurónico	0	+	+
Condroitín-sulfato A	Condroitín-4-sulfato	Aorta, cartílago, córnea, condrosarcoma	Galactosamina	Glucurónico	1	+	—
Condroitín-sulfato C	Condroitín-6-sulfato	Cartílago, núcleo pulposo, esclerótico, tendón, cordón umbilical, condrosarcoma	Galactosamina	Glucurónico	1	+	—
Condroitín-sulfato C		Cartílago	Galactosamina	Glucurónico	1	+	—
Condroitín-sulfato B (β-heparina)	Dermatán-sulfato	Aorta, ligamento, válvulas corazón, piel, esclerótica	Galactosamina	Idurónico	1	—	—
Queratosulfato	Queratán-sulfato	Cartílago, córnea, núcleo pulposo	Glucosamina	(Galactosa)	1	—	—
Heparitín-sulfato (heparitín monosulf.)	Heparán-sulfato		Glucosamina	Idurónico	1	—	—
Heparín	Heparín	Mastocitos de todos los tejidos	Glucosamina	Glucurónico	2-1/2	—	—

CUADRO IV



Representación esquemática del complejo proteína-mucopolisacárido con enzimas despolimerizantes específicos.

C U A D R O V



Representación esquemática de la biosíntesis de los glucosaminoglicanos.

el estado de la enfermedad.

Pero la escasez de datos sobre la conducta de los glucosaminoglicanos en general y de los caracter ácido en especial dimana fundamentalmente de dos circunstancias. Una es la imprecisión y vaguedad de la nomenclatura y clasificación de las sustancias que contienen hexosamina y entre las cuales se encuentran los GAG; ello ha conducido a errores groseros, como la identificación de mucoproteínas y mucopolisacáridos; y la consideración conjunta de los mucopolisacáridos neutros y ácidos, ambos con propiedades distintas.

La otra circunstancia es la dificultad que entraña su valoración sanguínea, ya que la totalidad de los trabajos en los que se habla de determinación de GAG, lo que en realidad se hace es la de hexosamina.

Un conocimiento mejor se tiene sobre la conducta de las -- GAG-A en los tejidos. Esto es debido a las técnicas histoquímicas, empleo de isótopos y métodos autorradiográficos. Existen motivos para afirmar la existencia de GAG neutros existentes en la sangre, -- que tal sucede, al menos en condiciones patológicas como es durante el proceso de inflamación local, es demostrado por DELAUNAY (85), -- quien ha puesto en evidencia que mientras las GAG ácidos que aumentan cuantitativamente en el sitio de aquella, tienen una procedencia local, el acúmulo que a su vez se ofrece de los de caracter neutro tiene un origen a distancia y probablemente como respuesta de todo el organismo.

F U N C I O N E S P R I N C I P A L E S

a) Mecánica, (86) (87). Esto se debe a que siendo los ácidos hialurónico y condroitínsulfúrico los elementos básicos de la sustancia fundamental, en cuanto son el elemento de unión entre fibras y células del tejido conectivo, ellos determinan a aquellas su viscosidad, elasticidad y capacidad de imbibición.

b) Mantenimiento de la presión oncótica (88). Contribuyen sobre todo los no sulfatados dada su capacidad de fijar agua por fuera de las células extravascularmente. Dependen especialmente del ácido hialurónico, de su grado de polimerización y del PH e iones presentes.

c) En los lugares de lesión, reacciones inflamatorias, tejido de granulación, se produce un gran aumento de GAG ácidos y neutros, que disminuyen con motivo de la fibrogénesis para ser a la larga menos patente al formarse el colágeno (85) (93).

d) La clase, cantidad y grado de polimerización, influyen sobre la nutrición de los tejidos, y la circulación y la difusión en su interior (87) (90).

e) Propiedad anti-trombogénica (91) y "factor aclaramiento" (92) que lo realiza fundamentalmente el condroite sulfato B, y el heparitin sulfato.

O R I G E N

Lo constituyen el ácido glucurónico, el ácido idurónico y las hexasomas-glucosamina y galactosamina, los cuales completarían su constitución por acetilación ó sulfatación, antes o después de la formación de disacáridos (89).

El lugar de síntesis es muy variado, pero se efectúa principalmente en el tejido conjuntivo, en las células sanguíneas y en el hígado.

POLIMERIZACION Y DESPOLIMERIZACION

Es bien conocida la existencia de una serie de sustancias contrapuestas que gobiernan estos cambios tan propios de los G.A.G. Unas tienen un efecto despolimerizante, a la cabeza de las cuales están las hialuronidasas. Esta "destrucción" la realiza tanto por hidrólisis como por excisión oxido-reductora.

Cuando se polimerizan los GAG aumenta la viscosidad del tejido, su refringencia y disminuye la cantidad de agua, disminuyendo la penetrabilidad a través del tejido, y cuando se despolimeriza aumenta la penetrabilidad del tejido y el agua pero disminuyen la viscosidad y refringencia.

Los GAG pueden ser escindidos, además de por las reacciones antes citadas sobre todo por reacciones fermentativas, conduciendo todo ello a la formación de mono y disacáridos, que entrarán en el metabolismo de los hidratos de carbono. En esta última reacción intervienen distintos fermentos tales como las hialuronidasas, la heparinasa, la condroitinsulfatasa, la BETA GLUCURONIDASA, la beta glucosaminidasa y otras hexosaminidasas. Las tres primeras originan una despolimerización hasta los productos finales. Respecto a la beta-glucuronidasa y la beta-glucosaminidasa excinden solo, al parecer los oligómeros mas bajos del ácido hialurónico y de la condroitina, sin actuar sobre los disacáridos aunque esto no está claro del todo.

GAG Y ATEROSCLEROSIS

El hecho de haber sido observado en niños con el síndrome de Hurler (gargolismo) (94) enfermedad ateromatosa de las arterias coronarias, sin elevación del colesterol sérico u otros lípidos y no encontrar lípidos o en muy poca cantidad en el ateroma, es una de las series de observaciones sobre el papel de los GAG en la aterosclerosis. Esto no pretende desafiar la importancia de los lípidos en la aterogénesis, por el contrario los cambios en ambos, lípidos y GAG, nos lleva a un conocimiento más profundo en la patogénesis química de la aterosclerosis.

La mejor evidencia sobre el papel de los GAG en la aterosclerosis vienen de estudios en patología humana o experimentos en animales. Sin embargo, hay una observación epidemiológica digna de mencionar realizada por SCHWARTZ y CASLEY-SMITH (95), estudiando los MPS séricos en aborígenes Australianos. El aborígen está, libre de aterosclerosis cuando se encuentra viviendo en su estado original y muestra niveles más bajos de MPS que los australianos blancos de igual edad y que los aborígenes que se han ido a vivir a la ciudad, los cuales están más sujetos a padecer aterosclerosis.

Aunque es necesario hacer una salvedad y es que se basaron en determinaciones séricas de hexosamina, sustancia que entra a formar parte de los MPS, mucoproteínas y otras sustancias como indicamos en la introducción de este capítulo. Pero aunque no sea prueba absoluta sí es indicativa. MOON y RINEHART (96) en un estudio de arterias coronarias de 250 individuos muertos repentinamente por traumatismo o causas naturales, encontraron muy diferentes procesos histopatológicos, en el desarrollo de la arteriosclerosis coronaria. Así los más tempranos cambios ocurridos incluso en niños, presentaban un aumento en la actividad fibroblástica, depósitos

de MPS y degeneración del tejido elástico. Estos cambios no estaban relacionados, con deposición lipídica. Lesiones moderadamente avanzadas estaban caracterizadas por regeneración del tejido elástico, formación de colágeno y deposición lipídica. Las lesiones más avanzadas mostraban hialinización, abundante deposición lipídica, calcificación, hemorragia intramural y trombosis. Otros autores también han corroborado estos hallazgos (97) (98) (99).

En experimentos animales, también, hay evidencia de la importancia del acúmulo de MPS en la génesis de la lesión arterial. - Así las aortas de la rata, el hamster y el ratón, carecen casi por completo de MPSA, ocurriendo lo contrario en las aortas de pollo, - gallinas, palomos y conejos, que padecen la aterosclerosis experimental con facilidad (100) (101) (87).

Ahora nos encontramos en la pared arterial donde con la -- edad se producen alteraciones metabólicas, sobreviniendo un incremento de dermatan y del sulfato de heparitina, mientras descende la - concentración de ácido hialurónico (102).

Mediante el estudio de la Beta-Glucuronidasa y Beta acetilglucosaminidasa; PLATT (103) comprueba que en las edades avanzadas existe una disminución de la síntesis de GAG y una desintegración - constante, que no está en contradicción con la mayor cantidad de -- MPS depositada, puesto que estas enzimas no catabolizan al dermatan y heparitin sulfato que son las que aumentan.

Cuando la pared arterial está intacta y los MPS, filtrantes cualitativa y cuantitativamente normales, no se produce acúmulos de lípidos en la pared y las sustancias no utilizadas pueden ser redistribuidas en la economía general. Pero cuando sobre ella actúan factores como hipertensión, diabetes, hipercolesterinemia etc. se producen alteraciones de MPS.

Así HAUS y JUNGE-HULSING (104), pudieron demostrar en los experimentos en animales alimentados con colestestina, que la asimilación de $^{35}\text{SO}_4$ en la pared vascular estaba incrementada antes de la presentación de alteraciones morfológicas en ella, es decir, se presentaba un incremento de la síntesis de MPS. La O.M.S. en 1.958 (105) y posteriormente diversos autores (106) (107) concuerdan que en los vasos ateroscleróticos humanos existe un aumento de MPSA, especialmente de condroitin-4-sulfato y condroitin-6-sulfato.

A esto se llegó primero por estudios kinéticos y posteriormente por histoquímica. Lo que no está claro es si estos cambios en el metabolismo de los MPS afectan todo el vaso o solamente las partes ateroscleróticas (108). Para conocer con cierta objetividad lo que está sucediendo a nivel de los vasos ateroscleróticos, tenemos que recurrir al estudio de la actividad enzimática de las glucosaminoglicanos-hidrolasas, entre ellas la Betaglucuronidasa que puede ser estudiada tanto en tejido como en suero debido a que con la alteración del metabolismo celular, sobreviene entre otras, la desviación del PH al lado ácido, y con ello un incremento de la permeabilidad de la pared vascular y una salida de enzimas lisosomales al citoplasma y al espacio extracelular y a las investigaciones con óptica electrónica de la pared aórtica humana, con la que PLATT (103) ha hallado algunos hechos que pueden explicar el incremento de la actividad enzimática de las glucosaminoglicanos-hidrolasas: los fibroblastos de los territorios alterados por la aterosclerosis contienen numerosas vacuolas, intensamente aumentadas en comparación con el contenido de vacuolas de los fibroblastos de los territorios inalterados. COHN y PARKS (109) encontraron que los macrófagos existentes en un medio de cultivo son inducidos a la formación de numerosas vasículas mediante la adición de ácido hialurónico, sulfato de condroitina y heparina; simultáneamente sobreviene un incremento de la actividad de las hidrolasas ácidas hasta alcanzar un cuádruple de lo normal.

Ante estos resultados habrá que pensar que los GAG-A sintetizados de forma aumentada en los estadios iniciales (110) provocan una inducción de vesículas en los fibroblastos y esto explicaría el incremento de la Beta-glucuronidasa y de la Beta-acetil-glucosaminidasa.

La acción despolimerizante de estas enzimas conducirían al cuadro morfológico inicial de "edema" mediante la liberación de moléculas de agua y asimismo favorecerá el paso de moléculas grandes como lipoides, proteínas, debido a un aumento de la permeabilidad arterial (111).

Además los GAG-A despolimerizados presentan gran afinidad para las lipoproteínas formándose complejos a través del calcio -- que actúa como puente entre los grupos N-sulfatos de la heparina y las Pre-Beta y Beta-Lipoproteínas (112) contribuyendo así al estado lipóide reconocible morfológicamente.

Para concluir diremos que aunque el criterio de los autores es unánime en cuanto a situar el punto de partida de la aterosclerosis a nivel de los GAG de la íntima, está lejos de serlo en cuanto a la causa que desencadena una alteración cualitativa ó cuantitativa de éstos.

Se barajan diferentes teorías entre las que destacan:

- a) El exceso de mucopolisacáridos acumulados. Sería la consecuencia de una síntesis activa-efectuada por células inadecuadas- de MPS anormales (113).
- b) Posibilidad de una precipitación intraparietal producida por anticuerpos antilipoproteínas, descubiertas por J. BEAUMONT en 1.965 (114) que se comportarían como -- cuerpos extraños y al mismo tiempo como factor inmunológico, pudiendo desencadenar perturbaciones en el co-

lígeno de la pared vascular.

- c) Otros autores interpretan las alteraciones cualitativas y cuantitativas de los MPS como una reacción inespecífica de tipo inflamatorio, producida por una agresión o una serie de agresiones de origen endógeno ó exógeno.

Por estas sendas van:

1) La teoría hemodinámica de TEXON (115)

Se sabe que las placas de aterosclerosis asientan preferentemente en las curvaturas internas y en la bifurcación, es decir, donde la velocidad de la sangre es mayor, y a mayor velocidad de sangre, menor presión ejercerá la sangre sobre la pared vascular, no pudiendo equilibrar la presión externa antagonista, que ejercen los órganos y tejidos vecinos a la arteria, entonces produce un cierto grado de tracción de la pared hacia el centro del vaso, con el consiguiente traumatismo de la íntima, que por sí mismo puede desencadenar la reacción pseudo-inflamatoria.

2) El concepto general de agresión de JAYLE (116)

De la misma forma que una infección o un traumatismo, -- una agresión de origen exógeno ó endógeno (stress, senescencia, -- etc.), desencadena a nivel del tejido conjuntivo, incluyendo el -- de la pared arterial, la biosíntesis de ciertos polipéptidos que lanzados a la circulación, son captados por el hígado que sintetiza haptoglobina y seromucoide, los cuales son liberados y vehiculizados hasta el lugar de la agresión, donde provocan una proliferación reaccional pseudo-inflamatoria con neoformación de MPS, -- los cuales con el tiempo se van haciendo ácidos y por la misma razón lipo y calcopéxicos.

DIABETES Y ATEROSCLEROSIS

La diabetes es una enfermedad constituida, por dos tipos de manifestaciones: la primera de ellas es un síndrome metabólico, caracterizado por elevaciones anormales de la glucemia basal y especialmente los valores postprandiales de glucemia --a lo que contribuye los niveles excesivos de glucagón en plasma tras las comidas (117-118)--, así como importantes alteraciones del metabolismo de los lípidos y de las proteínas. El segundo síndrome está constituido por las manifestaciones vasculares, entre las que destaca de forma muy especial, por su singular trascendencia clínica la --aterosclerosis.

Las manifestaciones ateroscleróticas de los diabéticos parecen ser en todo superponibles a las de los no diabéticos y en --esencia, el proceso de aterogénesis parece ser el mismo; sin embargo existen algunas características que le dan cierta personalidad en esta asociación, como son:

- 1) su mayor frecuencia -- así el estudio TECUMSEH (119) ha señalado que sus observaciones de vigilancia prolongada muestran una asociación entre hiperglucemia y frecuencia de cardiopatía coronaria. Sin embargo hasta --ahora no disponemos de datos para aclarar si esta relación es independiente de otros factores de riesgo. -- Mientras tanto los resultados del estudio FRAMINGHAM, sugieren que la hiperglucemia puede no ser un factor --de riesgo independiente, en lo que a la aterosclerosis coronaria se refiere (9);
- 2) presentación en edades menores y
- 3) desarrollo acelerado, así como una incidencia similar en ambos sexos, que parecen diferenciarla en algunos --aspectos de la aterosclerosis de los no diabéticos.

Como parte del presente trabajo se realiza en pacientes diabéticos químicos, creemos necesario exponer a grandes rasgos lo que se entiende por diabetes química: es aquella que se presenta en sujetos con glucemias basales normales, pero con curvas de glucemia patológicas. No presenta clínica de diabetes mellitus; es frecuente la obesidad o al menos un grado moderado de sobrepeso; teniendo un interés especial desde el punto de vista de la enfermedad vascular, pues es posible que en ellos se presente la mayor incidencia de aterosclerosis, incluso previa a la evidencia de alteración metabólica. Este hecho es confirmado por STAMLER (8,119) al comprobar que las personas con enfermedad aterosclerótica manifiestan mas frecuentemente curvas de glucemia anormales que los individuos de control.

Pero la diabetes química, es presentada en el estudio TECUMSEH como un factor de riesgo independiente y aditivo con relación al colesterol sérico y a la presión arterial.

Ahora expondremos las diferentes ideas que existen sobre el mecanismo mediante el cual la diabetes predispone a la aterosclerosis.

- a) Hipertensión: Algunos autores y entre ellos STAMLER (8), trabajando sobre bases estadísticas, han querido ver en la mayor incidencia de hipertensión en los diabéticos, la causa de su predisposición a la aterosclerosis; sin embargo, hoy es generalmente aceptado que existe una relación más directa entre diabetes y aterosclerosis, independientemente de la existencia o no de hipertensión arterial.
- b) Rasgo genético: NERUP y cols. (81) han demostrado que los antígenos HL-A8 y el W-15 son significativamente más comunes entre diabéticos que en los controles. LOW y cols. (120) en Suecia presentan unos resultados qui-

zías mas concluyentes que los de NERUP, encontrando en 21 diabéticos insulín-dependientes un 76% de HL-A8 y/o fenotipo W-15. Mientras que la frecuencia de estos en 1.263 controles era de 25,8% y 17,5% respectivamente.

Pero MATHEWS (80) en sujetos aterosclerosos de Finlandia ha encontrado una presencia estadísticamente significativa de antígenos HL-A8 y W-15. Esto nos hace inferir que pudiera haber una base genética común. -- Por el contrario en las formas diabéticas secundarias (pancreatopriva, experimental, etc.), también se presenta la aterosclerosis (129).

c) Anormalidades en el metabolismo de la pared vascular:

Es de gran importancia la alteración de la síntesis - de GAG en la diabetes, que puede guardar estrecha relación con alteraciones degenerativas a distintos niveles, y especialmente en el tejido vascular. WINEGRAD y cols. (121) han postulado -que el ciclo del ácido - glucurónico insensible a la insulina- es hiperactivo en pacientes diabéticos, basándose en los niveles elevados en suero de L-Xilulosa, que es un componente de dicho ciclo. Además la actividad acelerada de este ciclo podría producir más ácido uridin-difosfo-glucurónico (U D P G) y por esta vía estimular la síntesis - de MPS.

Estas alteraciones han sido consideradas de gran importancia como posible factor etiopatogénico en la microangiopatía diabética; pero además parece favorecer el proceso ateroscleroso por las lesiones que produce en las paredes de los vasa vasorum: sería el "primum movens" de la reacción pseudo-inflamatoria de los GAG

de la íntima, que es el punto de partida de la enfermedad ateromatosa.

Así resumiendo, la síntesis de glucosamina a partir de la glucosa, no requiere la acción de la insulina, al -- igual que el ciclo del ácido glucurónico (128). El sustrato para ambos es la glucosa, por ello en el sujeto -- diabético al haber más sustrato se sintetizará más glucosamina y U D P G, responsable quizás la primera de la microangiopática diabética (122) y de la afectación de la vasa vasorum. También a partir de la glucosamina y -- U D P G, la pared arterial incrementaría la síntesis de GAG, que es el punto de partida de la aterosclerosis.

- d) Insulina: Existe la opinión de que la insulina junto -- con la glucosa, puede jugar un importante papel en el -- desarrollo de la aterosclerosis (123) y realmente parece existir evidencia epidemiológica en este sentido.

Gran parte de enfermos coronarios, así como de aquellos que padecen insuficiencia vasculo-cerebral, presentan -- curvas de glucemia con sobrecarga oral de glucosa, alte -- radas (124).

La mayor parte de tales enfermos tienen hiperinsulinismo a veces con niveles permanentemente elevados, pero --- otras veces son normales los valores basales, aunque en todos ellos la administración de glucosa provoca respuesta anormalmente elevada en la secrección de insulina (125-127).

La hipersecrección de insulina tiene como consecuencia -- el aumento de captación de glucosa a nivel de varios te -- jidos, de ellos nos interesan especialmente el tejido -- adiposo, el hígado y la pared arterial.

En el tejido adiposo contribuye a la obesidad que ya de por sí es un factor de riesgo. A nivel del hepatocito - promueve sobre todo la síntesis de triglicéridos endógenos que circulan vehiculizados por la pre-beta-lipoproteína. En la pared arterial estimula la síntesis lipídica. Si a esto unimos que en la hiperlipoproteinemia tipo III, IV y V existe una inducción de la síntesis hepática de triglicéridos por los carbohidratos de la dieta; todo ello, puede contribuir al desarrollo de la aterosclerosis.

Podemos añadir a todo esto el hecho ya conocido de que en las situaciones de stress, la elevación de la secreción de catecolaminas conduce a un aumento de los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (F F A) y estos son por sí mismos estimulantes de la insulinogénesis y al mismo tiempo bloqueantes de su acción a nivel muscular. Este aumento de insulina produciría por el mecanismo antes citado a nivel del hepatocito, un aumento de triglicéridos endógenos y colesterol; hechos estos que favorecerían más el desarrollo de la aterosclerosis.

Es muy probable que el papel de las catecolaminas no se limite a sus efectos metabólicos, sino que incluyan otros mecanismos tales como el desarrollo de la hipertensión arterial (126), factor aterogénico bien probado.

BETA-GLUCURONIDASA

La Beta-glucuronidasa cataliza la hidrólisis de los glucurónidos de esteroides, alcohol y fenol, rompiendo los enlaces glucurónicos de los productos de degradación (oligosacáridos) del condroitin y ácido hialurónico (130-131-132-133).

Fue en 1.934 cuando se publicó el primer ensayo de método para valorar la actividad de dicha enzima, basado en hidrólisis del ácido mentol-glucosidurónico (134). En 1.954 SELIGMAN y cols. describen la enzima arterial en la rata, y en 1.956 DYRBYE y KIRK (137) la dosificaron en las arterias humanas de sujetos, en edades comprendidas entre 3 y 88 años. Aumentaba progresivamente hasta alrededor de los 60 años. Desde entonces y con diversos métodos, según el sustrato utilizado, tiempo de incubación, pH de la solución a la que trabaja la enzima, etc., se han realizado numerosos estudios encaminados a dilucidar la localización, significación diagnóstica, papel en la etiopatogenia de diversos procesos e incluso su utilidad terapéutica (142). Aunque en la actualidad no se conoce aún su papel exacto en la fisiopatología humana.

F U N C I O N E S

- a) Hidrolítica: Su sustrato serían los glucurónidos (130), separando por hidrólisis el ácido glucurónico de la mayoría de los Beta-glucurónidos e hidrolizando ciertos productos de degradación del ácido hialurónico (135). También catalizan reacciones de transferencia del ácido glucurónico en proporción a su actividad hidrolítica (132-136).
- b) Conjugativa: Puede tenerla "in vivo", como parece deducirse de su respuesta a los estrógenos y a las diversas neoplasias (131, 138, 139, 140).

c) Se ha observado "in vitro" una acción anticoagulante y también "in vivo", así como un descenso de la lipemia tras la administración de esta enzima (142).

I S O E N Z I M A S

MILLS en 1.948 habló de la existencia de tres beta-glucuronidasas, que actuaban a distintos pH (143) y a partir de 1.963 DORHMANN y varios autores japoneses separan por cromatografía en columna, de dos a cuatro isoenzimas. La beta-glucuronidasa I emigraría con la alfa-2-globulina y la III con la beta-globulina -- (141, 144, 145, 146).

LOCALIZACION

Es una proteína que está presente en casi todos los tejidos del organismo (147), encontrándose en el retículo endoplásmico y en los lisosomas celulares (132, 148). Para DE-DUVE (149) la distribución es la siguiente:

lisosomas (55%), microsomas (26%)
citoplasma (10%) y núcleo (9%)

ACTIVADORES E INHIBIDORES

Los activadores más conocidos son: la albúmina del suero bovino, D.N.A, gelatina, protamina, quimotripsina cristalizada y RNA (150).

También se ha descrito algunos inhibidores de la enzima considerándose el sacarato como el más potente (136, 148, 143, 140), además del glucarolactan (152), ácido glucárico, citrato, ascórbico (145, 150), etc. Asimismo existe evidencia de que la heparina es un inhibidor no competitivo de la beta-glucuronidasa (151).

EDAD Y SEXO

Se ha encontrado una tendencia a elevarse en suero a medida que avanza la edad (153, 154), aunque recientemente BELFIORE (182) en mujeres y hombres sanos y ARAQUISTAIN (155, 164) en mujeres sanas, no encuentran una correlación significativa entre los niveles de actividad sérica de esta enzima y la edad. Estudiando la actividad por décadas se encontró un aumento solamente entre los 40 y 50 años (156).

En diversos trabajos se ha observado una mayor actividad sérica en hombres que en mujeres normales (156, 153, 154, 157 y 158). Es conocido el papel de los estrógenos como provocadores de una elevada actividad sérica de esta enzima (159, 160), así se ha visto un aumento de actividad en el último período del embarazo en humanos, cayendo los niveles en un 50% a los 5 días del parto, mientras que solo descendían en un 20% a los 10 días después del parto, si se le administraba a las pacientes compuestos estrogénicos (161). Asimismo se ha visto aumento de la actividad en suero de mujeres postmenopausicas bajo tratamiento (162).

DYRBEYE y KIRK, estudiando la actividad enzimática en arterias de humanos normales, encuentra que las aortas de mujeres tienen un 60% de actividad con respecto a los varones y en la arteria pulmonar un 80% (137). Sin embargo BRANWOOD, observa una mayor actividad en la íntima arterial de mujeres (163).

BETA-GLUCURONIDASA, GLUCOSAMINOGLICANOS,
ATEROSCLEROSIS Y DIABETES

Que la Beta-glucuronidasa está implicada en la patología de los G.A.G. se refleja en el síndrome de HURLER (94) que cursa con ateromas de las arterias coronarias, existiendo un déficit de alfa-L-iduronidasa (167) y una actividad doble de lo normal de Beta-glucuronidasa en los fibroblastos (168).

Por otro lado recientemente se ha descrito por diferentes autores (169-170-171-167-168) una nueva mucopolisacaridosis debida a un déficit de Beta-glucuronidasa que cursa con baja estatura, retraso mental, hepatoesplenomegalia, deformidades esqueléticas y una excesiva excreción urinaria de MPS. También BRANWOOD y CARR (163) clasifican las lesiones ateromatosas en la necropsia de 160 hombres y 160 mujeres en tres estadios según el contenido de MPS, observándose un aumento de la actividad enzimática en los tres estadios, pero principalmente en aquellas que había lesiones proliferativas ricas en MPS-A y en diversos grados de actividad fibroblástica.

En conejos, animales que contienen gran cantidad de MPS en la aorta y que padecen con facilidad la aterosclerosis experimental (100-101-87), se ha encontrado un aumento inequívoco de la actividad arterial de esta enzima (172).

Pero MILLER (173), estudiando la actividad enzimática sérica en una serie de especies animales, encontró los niveles más altos en el perro y el gato, animales muy poco susceptibles a la aterosclerosis.

WEXLER y JUDD (174) en ratas y FELT (175) en conejos, encuentran elevaciones enzimáticas en aorta pero no en suero; incluso MRHOVA (172) y cols, han encontrado actividad enzimática elevada en la pared vascular de conejos a los que se les había producido aterosclerosis experimental- antes de que las lesiones ate-

roscleróticas fueran demostrables histológicamente.

Con tres excepciones -KAYAHAN (142), HAGENFELDT (176) y - NEUMAN (179)- se han encontrado valores de actividad enzimática -- anormalmente elevados en el suero, por MILLER (177-178) mediante -- el ACTUAL METODO DE FISHMAN, pues en anteriores determinaciones -- con el método clásico encontró niveles bajos (173), y en las paredes de la aorta de sujetos humanos con aterosclerosis por DYRBYE y KIRK (137) así como en las mismas placas de ateroma por BRANWOOD y CARR (163) y por PLATT (103).

Con respecto a la diabetes DORHMAN y KOHLER (180) han encontrado niveles séricos elevados durante la descompensación de ratas con diabetes aloxánica.

En humanos, DIAZ-RUBIO (184), ha encontrado niveles séricos elevados solo en la fase de descompensación diabética; tan solo estudió 9 casos.

WOLLEN y TURNER (181) encuentran elevación sérica en mujeres con infarto ó diabetes, pero no en hombres.

También GOLDBARG (185), HAGENFELDT, MILLER, BELFIORE (182) NEUMAN y TRAISSMAN (183), han encontrado elevación en la diabetes--mellitus.

En la diabetes química WOLLEN y TURNER (181), JIMENEZ (153) y NEUMAN han encontrado la actividad de la Beta-glucuronidasa sérica elevada.

En cuanto a los sujetos con aterosclerosis y diabetes química, tanto HAGENFELDT (176) por el método antiguo como NEUMAN (179) con el actual método de FISHMAN, encuentran elevada la Beta--glucuronidasa sérica, siendo independiente de la edad y sexo.

OBJETO DE LA TESIS

OBJETO DE LA TESIS

Conocida la relación entre la actividad de la Beta-Glucuronidasa y el metabolismo de los Glicosaminoglicanos, así como la alteración del metabolismo de estos últimos en la diabetes y en la aterosclerosis, consideramos de interés el estudiar la actividad de la citada enzima en el suero de enfermos diabéticos químicos, de ateroscleróticos con diabetes química, de ateroscleróticos sin diabetes química y de un grupo control, estudiando además otros parámetros para hacer más homogéneos los grupos con vista a su comparación ulterior.

Se han escogido precisamente hombres, porque en trabajos anteriores ya citados que han separado hombres de mujeres, solo había diferencia en favor de los hombres en los individuos sanos, no así en los que tenían diabetes química y/o aterosclerosis y si además tenemos en cuenta la mayor incidencia de aterosclerosis en el hombre con relación a la mujer en proporción 5:1, la elección queda justificada.

Se han escogido diabéticos químicos con y sin aterosclerosis, para investigar si bajo un metabolismo hidrocarbonado anormal, en el cual la actividad sérica de esta enzima está aumentada, añade algo o no el factor de la aterosclerosis.

Por otra parte al escoger enfermos con aterosclerosis sin alteración comprobable en el metabolismo hidrocarbonado, pretendemos delimitar más aún la actividad de esta enzima en la aterosclerosis, para aportar un dato inicial al problema GLICOSAMINOGLICANOS-ATEROSCLEROSIS-DIABETES, desde un punto de vista bioquímico, que pueda ir paralelo a estudios clínicos que estamos efectuando, algunos de cuyos resultados han sido ya presentados a Congresos Nacionales de Medicina Interna y Endocrinología y publicados en revistas nacionales, desde este Laboratorio y Cátedra.

MATERIAL Y METODOS

Se han estudiado un total de 83 varones en los que se le ha determinado la existencia de aterosclerosis y/o diabetes química basándonos en los siguientes parámetros: Tensión arterial, --- E.C.G. basal y de esfuerzo en casos necesarios, palpación de los --- pulsos tibiales posteriores y pedios y en algunos casos la práctica de oscilometria; lípidos totales, colesterol, triglicéridos y --- turbidez del plasma, prueba de tolerancia oral a la glucosa, examen de fondo de ojo así como una historia clínica y exploración de --- tallada.

Se rechazaron los pacientes con enfermedades que pudieran alterar la actividad de la enzima tales como, colelitiasis, infecciones, neoplasias, hepatopatias o estuvieran en tratamiento con --- corticoides. Esto nos permitió distribuirlos en cuatro grupos:

A) Grupo control. 23 individuos, con una media de edad de 56,9 (rango 41-72 a.), 14 de ellos con patología digestiva del tipo de ulcus, gastritis, hernia ó divertículo; 3 con valvulopatía mitral y el resto con otra patología que no modificaba la actividad de la enzima. En ellos por la prueba de tolerancia oral a la glucosa, --- el examen de fondo de ojo, la tensión arterial, los --- pulsos periféricos, E.C.G., y la historia clínica se --- descartaba formalmente la diabetes química y la aterosclerosis en sus manifestaciones de cardiopatía isquémica (infarto, angor), esclerosis vascular cerebral --- (accidente vascular cerebral) y oclusión vascular periférica (claudicación intermitente).

B) Grupo de diabéticos químicos sin aterosclerosis. 20 pacientes con una media de edad de 55,65 años (rango 38-73), que por los parámetros antes mencionados y la historia clínica se descartaba la aterosclerosis y --- cualquier otra patología que modificase la actividad ---

de la enzima, pero que tenían una prueba de tolerancia oral a la glucosa patológica según los criterios de -- FAJANS y CONN.

- C) Grupo de ateroscleróticos con diabetes química. 20 pacientes con una media de edad de 58,20 años (rango 40-74 a.), de los cuales 13 tenían angor pectoris o -- habían tenido infarto de miocardio al menos un mes antes y en el momento de las determinaciones eran las enzimas completamente normales, es decir no estaban en fase -- aguda; 4 tenían claudicación intermitente y 3 habían -- tenido un accidente vascular cerebral. La historia clí nica al igual que la tensión arterial, E.C.G. basal y de esfuerzo en caso de angor, los pulsos periféricos -- con oscilometria en los casos de claudicación, la oftal -- moscopia y la prueba de tolerancia oral a la glucosa -- anormal, justificaban su inclusión en este grupo.
- D) Grupo de enfermos con aterosclerosis sin diabetes quí -- mica. 20 pacientes con una media de edad de 55,9 años (rango 35-72 a.) de ellos 17 tenían angor ó habían pa -- decido infarto al menos un mes antes; 2 con claudica -- ción intermitente y 1 con A.V.C. Por la historia clí nica y los parámetros antes mencionados con una prueba de tolerancia oral a la glucosa normal nos llevó a -- incluirlos en este grupo.

La toma de presión arterial se hizo con un esfigmomanóme -- tro de mercurio, con el enfermo en reposo y en decúbito supino. -- Después de un ayuno de 12 horas como mínimo se extraía de una vena antecubital la sangre para la determinación del espectro lipídico en el suero obtenido por centrifugación . Los lípidos totales se determinaron por el método turbimétrico de KUNKEL y ARHENS (186), el colesterol por el de FERRO y HAM (187) y los trigliceridos ---

según el método fotocolorimétrico de laboratorios WIERMER, de los autores ROJKIN, REPETTO y ZACCARA (188).

La curva de tolerancia oral a la glucosa se realizó después de haber estado los pacientes tres días con una dieta que contenía, al menos 300 gr. de hidratos de carbono y después de un ayuno de 12 horas. La muestra de sangre se obtuvo en ayunas y a los 30, 60, 90 y 120 minutos después de la ingestión de 100 gr. de glucosa; la determinación de la glucemia se realizó mediante el método de la "glucosa oxidasa" y su interpretación siguiendo los criterios de FAJANS y CONN que dicen "que es una curva diabética cuando se obtiene una subida a la hora superior a los 160 mg por 100 ml; a los 90 minutos, superior a los 140 mg, y a los 120 minutos, superior a los 120 mg, con una glucemia basal dentro de los límites -- normales o cercano a ellos".

Para catalogar los tipos de lesiones encontrados en el -- fondo ocular hemos empleado la clasificación de SCHEIE (193).

La actividad de la Beta-glucuronidasa la hemos determinado por el método de FISHMAN recientemente descrito (189) --en el -- suero extraído por centrifugación, a la media hora aproximadamente, de la sangre obtenida en ayunas de una vena antecubital- y el cual exponemos con detalle a continuación.

REACTIVOS

1.- GLUCURONATO DE FENOLFTALEINA 0,04 Molar.

Pesar 0,8 gramos de la sal de cinchonidina del glucuronato de fenolftaleina (cinchonidine salt of phenolphthalein glucuronide wt. 788,8 Sigma Chemical Co. St. Louis Mi. USA) en un frasco (beaker) de 50 ml. Añadir 15 ml. de solución 1 N de NaOH y agitar con una varilla de vidrio para romper las partículas. Dejarlo a -- temperatura ambiente durante 30 minutos. Filtrar por un papel de -- filtro Whatman Nº 1 de 9 cm. de diámetro dentro de otro frasco de

50 ml. Añadir, aproximadamente, 5 ml. al primer frasco de una solución de NaOH 0,01 N y filtrarlo también al segundo frasco con el mismo filtro. Ajustar la solución a un pH de 4,5 con ácido clorhídrico concentrado. A continuación diluirlo con agua a 25 ml. Guardarlo en la nevera, donde se mantiene bien durante un mes como máximo.

2.-- SOLUCION 1 N de NaOH.

3.-- BUFFER DE ACETATO pH 4,5

Solución A. Solución de ácido acético (no glacial) 0,2 M.

Solución B. Solución de acetato sódico 0,2 M.

Tomar 25,5 ml. de la solución A y 24,5 ml. de solución B y mezclarlas. Esta mezcla sale a un pH de 4,6. El pH deseado es 4,5. La solución se ajusta a este pH añadiendo ácido acético en el medidor de pH. (BECKMAN).

4.-- BUFFER DE CARBONATO pH 10,4 MAS DUPONAL .

Se añaden 150 ml. de NaOH al 20% a 80 gramos de bicarbonato sódico. Añadir 0,9 gramos de Duponal (Lauril-sulfato) y diluirlo hasta 1.000 ml. con H₂O. El buffer debe tener un pH de 10,4. Se puede ajustar en el medidor de pH con la solución de NaOH al 20%. El buffer puede mantenerse indefinidamente en una botella transparente fuera de la nevera. Antes de usarlo debe calentarse con agua a 37°C. hasta ponerse completamente clara la solución.

5.-- SOLUCION STANDARD DE FENOLFTALEINA.

Consiste en una solución de $\frac{1}{2}$ mgm por ml. de standard de fenolftaleina, que se debe mantener en la nevera.

6.-- AGUA DESTILADA.

Toda la empleada debe ser agua doblemente destilada.

SOLUCIONES STANDARD DE FENOLFTALEINA.

Se preparan cinco tubos de ensayo con:

0,2 ml. de suero.

0,5 ml. de buffer de acetato pH 4,5; 0,2 Molar.

0,01, 0,02, 0,04, 0,06 y 0,08 de ml. de standard de fenolftaleina respectivamente en cada tubo de ensayo.

Blanco. 0,2 ml. de suero, 0,5 ml. de buffer y 0,3 ml. de H_2O

Añadir 2,5 ml. de Na_2CO_3 más Duponal y después 8,5 ml. de H_2O y leer en el espectrofotómetro. (BECKMAN, modelo B).

Poner en los ejes de coordenadas, densidades ópticas contra microgramos de fenolftaleina.

M E T O D O

Colocar lo siguiente en los tubos de ensayo:

0,2 ml. de suero.

0,5 ml. de 0,2M buffer de acetato pH 4,5.

0,15 ml. de H_2O .

0,15 ml. de sustrato de Glucuronato de Fenolftaleina.

BLANCO: Preparar un blanco por duplicado de muestra de -- suero de la misma forma, pero omitiendo el sustrato.

Agitar y tapar todos los tubos.

Incubar las muestras y los blancos durante 4 horas a $37^{\circ}C$ en baño de agua.

Después de la incubación añadir 0,15 ml. del sustrato a los blancos, seguido inmediatamente de la adición de 2,5 ml. de -- buffer de carbonato pH 10,4 más Duponal a las muestras y a los -- blancos.

Agitar los tubos.

Diluir las muestras y blancos a 12 ml. con agua destilada y leer la densidad óptica en el espectrofotómetro a 550 milimicras de longitud de onda.

Si las soluciones permanecen turbias pueden centrifugarse antes de ser leídas.

CALCULO DE LOS RESULTADOS

Los resultados se expresan en microgramos de fenolftaleina liberada por 100 ml. de suero y por hora de incubación. Los microgramos se obtienen de la curva standard de fenolftaleina.

Todos los datos obtenidos en cada uno de los pacientes se exponen en el APENDICE, al final del libro.

RESULTADOS

ACTIVIDAD DE LA BETA-GLUCURONIDASA EN PACIENTES ATEROSCLEROTICOS SIN DIABETES QUIMICA Y EN CONTROLES. OTROS PARAMETROS.

El valor de la media \pm D.E. (desviación standard) de la actividad de la Beta-glucuronidasa del suero en los pacientes con aterosclerosis sin diabetes química fue 1.757 ± 545 mcgr/100 ml/h y en los controles 1.371 ± 420 , dando una diferencia significativa ($p < 0,02$). Tabla I (pág. 71)

Como era lógico esperar, y a ello hemos hecho referencia en la introducción, está ya establecido que la presión arterial es un factor de riesgo indiscutible en relación a la aterosclerosis, y en concreto sobre todo la presión arterial diastólica. Así el -- promedio de la presión sistólica en el grupo control era de 125 ± 12 y en el grupo de enfermos con aterosclerosis de 146 ± 28 , siendo la diferencia significativa ($p < 0,01$). Tabla III (pág. 73) Fue mucho más significativa con relación a la presión diastólica, grupo control 76 ± 8 y en el grupo de ateroscleróticos 91 ± 14 , -- con una diferencia ($p < 0,001$). Tabla III (pág. 73)

T A B L A I

PROMEDIO (\pm D.E.) DE ACTIVIDAD DE LA BETA-GLUCURONIDASA EN
 ATEROSCLEROTICOS SIN DIABETES QUIMICA Y CONTROLES. COMPA-
 RACION ESTADISTICA.

GRUPO	Nº	Activ. enzimát.	Diferencia
Ateroscleróticos sin Diabetes Química	20	1.757 \pm 545	p < 0,02
Controles	23	1.371 \pm 420	

T A B L A II

PROMEDIO DE ACTIVIDAD ENZIMATICA EN ATEROSCLEROTICOS CON
 DIABETES QUIMICA Y CONTROLES. COMPARACION ESTADISTICA.

GRUPO	Nº	Activ. enzimát.	Diferencia
Ateroscleróticos con Diabetes Química	20	1.999 \pm 667	p < 0,001
Controles	23	1.371 \pm 420	

ACTIVIDAD DE LA BETA-GLUCURONIDASA EN PACIENTES ATEROSCLERÓ-
TICOS CON DIABETES QUÍMICA Y EN CONTROLES. OTROS PARAMETROS.

El valor de la media \pm D.E. de la actividad enzimática sérica en el grupo de ateroscleróticos con diabetes química fue 1.999 ± 667 y en el grupo control fue de 1.371 ± 420 , siendo la diferencia muy significativa ($p < 0,001$). Tabla II. (pág. 71)

Es conocido el hecho que entre la población diabética abundan las personas con sobrepeso y si además recordamos que este es uno de los factores de riesgo para la aterosclerosis, era lógico -- esperar que el promedio de sobrepeso en este grupo en relación a -- los controles fuera significativo. Esta sospecha se vio hecha realidad al ser el promedio en el grupo aterosclerótico con diabetes química de 19 ± 18 y en el grupo control 6 ± 13 , dando una diferencia significativa ($p < 0,05$). Tabla III (pág. 73)

Por estar presente en este grupo la aterosclerosis, en el grupo de pacientes con aterosclerosis que eran diabéticos químicos la presión arterial sistólica presentaba un promedio de 146 ± 30 y el grupo de controles 125 ± 12 , existiendo una diferencia significativa ($p < 0,01$). Tabla III, (pág. 73). Diferencia, aunque si bien menos significativa existía respecto a la presión arterial diastólica, siendo el promedio en el grupo de ateroscleróticos con diabetes química de 87 ± 18 y en el grupo control de 76 ± 8 , dando una diferencia significativa ($p < 0,05$). Tabla III, (pág. 73)

Como recogimos en la introducción, otro factor de riesgo en torno al cual hay establecida una gran polémica, es el nivel sérico de colesterol; nosotros hemos encontrado un promedio en el grupo de pacientes ateroscleróticos con diabetes química de 224 ± 40 y en el grupo control 185 ± 32 , siendo la diferencia significativa ($p < 0,005$). Tabla III, (pág. 73)

T A B L A III

PROMEDIO (\pm D.E.) DE ALGUNOS PARAMETROS DE LOS CUATRO GRUPOS CON SU COMPARACION ESTADISTICA

	GRUPO	% SOBREPESO	T.A. SISTOLICA	T.A. DIASTOLICA	COLESTEROL
A	Controles	6 ± 13	125 ± 12	76 ± 8	185 ± 32
B	Aterosclerosis sin Diabetes Química	14 ± 16	146 ± 28	91 ± 14	198 ± 72
C	Aterosclerosis con Diabetes Química	19 ± 18	146 ± 30	87 ± 18	224 ± 40
D	Diabetes Química	10 ± 12	125 ± 15	76 ± 9	188 ± 41
	Comparación estadística	A-C ($p < 0,05$)	A-B ($p < 0,01$) A-C ($p < 0,01$) B-D ($p < 0,005$) C-D ($p < 0,02$)	A-B ($p < 0,001$) A-C ($p < 0,05$) B-D ($p < 0,001$) C-D ($p < 0,03$)	A-C ($p < 0,005$) C-D ($p < 0,01$)

ACTIVIDAD DE LA BETA-GLUCURONIDASA EN PACIENTES DIABETICOS
QUIMICOS SIN ATEROSCLEROSIS Y EN GRUPO CONTROL

El valor promedio \pm D.E. de la actividad enzimática sérica en los pacientes diabéticos químicos sin aterosclerosis fue de 1.957 ± 630 y en los controles 1.371 ± 420 , existiendo una diferencia altamente significativa ($p < 0,005$). Tabla IV, (pág. 75)

ACTIVIDAD DE LA BETA-GLUCURONIDASA EN PACIENTES CON ATEROSCLEROSIS
SIN DIABETES QUIMICA Y EN ATEROSCLEROTICOS CON DIABETES QUIMICA.

El valor promedio \pm D.E. de la actividad enzimática sérica en los ateroscleróticos sin diabetes química fue de 1.757 ± 545 y en los ateroscleróticos con diabetes química 1.999 ± 667 , no existiendo diferencia significativa ($0,3 < p > 0,2$). Tabla V (pág. 75)

ACTIVIDAD DE LA BETA-GLUCURONIDASA EN PACIENTES ATEROSCLEROTICOS
SIN DIABETES QUIMICA Y EN DIABETICOS QUIMICOS SIN ATEROSCLEROSIS

El valor promedio \pm D.E. de la actividad enzimática sérica en los ateroscleróticos sin diabetes química fue de 1.757 ± 545 y en los diabéticos químicos de 1.957 ± 630 , no siendo significativa la diferencia ($0,4 < p > 0,3$). Tabla VI, (pág. 77)

La presión arterial sistólica arrojaba un promedio en los ateroscleróticos sin diabetes química de 146 ± 28 y en los diabéticos químicos sin aterosclerosis 125 ± 15 , siendo la diferencia altamente significativa ($p < 0,005$). Tabla III, (pág. 73)

T A B L A I V

PROMEDIO DE ACTIVIDAD ENZIMATICA EN DIABETICOS QUIMICOS
SIN ATEROSCLEROSIS Y CONTROLES. COMPARACION ESTADISTICA.

GRUPO	Nº	Activ. enzimát.	Diferencia
Diabetes Química sin Aterosclerosis	20	1.957 ± 630	$p < 0,005$
Controles	23	1.371 ± 420	

T A B L A V

PROMEDIO DE ACTIVIDAD ENZIMATICA EN ATEROSCLEROTICOS --
SIN DIABETES QUIMICA Y CON DIABETES QUIMICA. COMPARA-
CION ESTADISTICA.

GRUPO	Nº	Activ. enzimát.	Diferencia
Ateroscleróticos sin Diabetes Química	20	1.757 ± 545	$0,3 < p > 0,2$ (N S)
Ateroscleróticos con Diabetes Química	20	1.999 ± 667	

ACTIVIDAD DE LA BETA-GLUCURONIDASA EN PACIENTES ATEROSCLEROTICOS
CON DIABETES QUIMICA Y EN DIABETICOS QUIMICOS SIN ATEROSCLEROSIS

El valor promedio \pm D.E. de la actividad enzimática sérica en los ateroscleróticos con diabetes química fue de 1.999 ± 667 y en los diabéticos químicos sin aterosclerosis de 1.957 ± 630 , no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos ($0,9 < p > 0,8$) Tabla VII, (pág. 77)

Había una diferencia significativa en cuanto a la presión arterial entre estos dos grupos. Así el promedio de la presión arterial sistólica en los ateroscleróticos con diabetes química fue de 146 ± 30 y en los diabéticos químicos 125 ± 15 , siendo la diferencia ($p < 0,02$). Tabla III, (pág. 73). La presión arterial diastólica en el grupo de ateroscleróticos con diabetes química presentó un promedio de 87 ± 18 y en los diabéticos químicos 76 ± 9 , existiendo una diferencia significativa ($p < 0,03$). Tabla III, (pág. 73)

Con relación al colesterol sérico, el promedio en los ateroscleróticos con diabetes química fue de 224 ± 40 y en los diabéticos químicos 188 ± 41 , dando una diferencia significativa ($p < 0,01$). Tabla III, (pág. 73)

También hemos realizado el coeficiente de correlación (r) entre la actividad enzimática de la Beta-glucuronidasa y el nivel de colesterol sérico en cada uno de los grupos, no hallando significación estadística en ninguno. Tabla VIII, (pág. 78)

Además hicimos la comparación estadística entre el grado de aterosclerosis y la actividad sérica de la enzima, basándonos en el examen del fondo de ojo. Así siguiendo la clasificación de SCHEIE separamos en dos grupos a los individuos que presentaban manifestaciones clínicas de aterosclerosis.

T A B L A VI

PROMEDIO DE ACTIVIDAD ENZIMATICA EN ATEROSCLEROTICOS SIN DIABETES QUIMICA Y EN DIABETICOS QUIMICOS SIN ATEROSCLEROSIS. COMPARACION ESTADISTICA.

GRUPO	Nº	Activ. enzimát.	Diferencia
Ateroscleróticos sin Diabetes Química	20	1.757 ± 545	0,4 < p > 0,3 (N S)
Diabetes Química sin Aterosclerosis	20	1.957 ± 630	

T A B L A VII

PROMEDIO DE ACTIVIDAD ENZIMATICA EN ATEROSCLEROTICOS CON DIABETES QUIMICA Y EN DIABETICOS QUIMICOS SIN ATEROSCLEROSIS. COMPARACION ESTADISTICA.

GRUPO	Nº	Activ. enzimát.	Diferencia
Ateroscleróticos con Diabetes Química	20	1.999 ± 667	0,9 < p > 0,8 (N S)
Diabetes Química sin Aterosclerosis	20	1.957 ± 630	

T A B L A VIII

COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE LA ACTIVIDAD ENZIMATICA
DE LA BETA-GLUCURONIDASA Y EL NIVEL DE COLESTEROL SERICO
EN LOS CUATRO GRUPOS. SIGNIFICACION ESTADISTICA.

GRUPO	COEFICIENTE	SIGNIFICACION
Controles	$r = 0,33$	$0,1 < p > 0,05$
Ateroscleróticos sin Diabetes Química	$r = 0,13$	$p > 0,1$ (N S)
Ateroscleróticos con Diabetes Química	$r = 0,27$	$p > 0,1$ (N S)
Diabetes Química sin Aterosclerosis	$r = 0,27$	$p > 0,1$ (N S)

I. Aquellos que en su fondo de ojo no había alteraciones -grado 0 de SCHEIE- los consideramos como ateroscleróticos en grado "leve".

II. Aquellos que en su fondo de ojo tenían un grado III - de SCHEIE, los consideramos como ateroscleróticos en grado "avanzado".

En el grupo de ateroscleróticos sin diabetes química había 8 que tenían un grado "leve", dando un promedio de actividad de la enzima sérica de 1.469 ± 479 y otros 8 con grado "avanzado" presentando un promedio de 1.968 ± 541 , existiendo una diferencia cercana a la significación ($0,1 < p > 0,05$). Tabla IX (pág. 80)

En el grupo de ateroscleróticos con diabetes química había 6 con lesiones "leves" con un promedio de actividad enzimática de 1.826 ± 377 y 7 con lesiones "avanzadas" donde el promedio fue de 1.917 ± 221 , no existiendo diferencia significativa ($p < 0,7$). Tabla X, (pág. 80)

En las figuras 1,2,3,4,5,6,7,8 se puede apreciar la distribución de los cuatro grupos con respecto a la edad, % de sobrepeso, presión arterial, lípidos totales, colesterol, triglicéridos, y actividad enzimática de la Beta-glucuronidasa sérica. Como se ve las distribuciones son normales en todos los casos, por lo que se ha podido aplicar la prueba t de Student para determinar la significación estadística de las diferencias de las medias entre dos -- muestras.

Los cálculos estadísticos han sido efectuados en una computadora CompuCorp 324 G.

T A B L A IX

PROMEDIO DE ACTIVIDAD ENZIMATICA EN ATEROSCLEROTICOS SIN DIABETES QUIMICA CON LESIONES "LEVES" Y CON LESIONES "AVANZADAS".
COMPARACION ESTADISTICA.

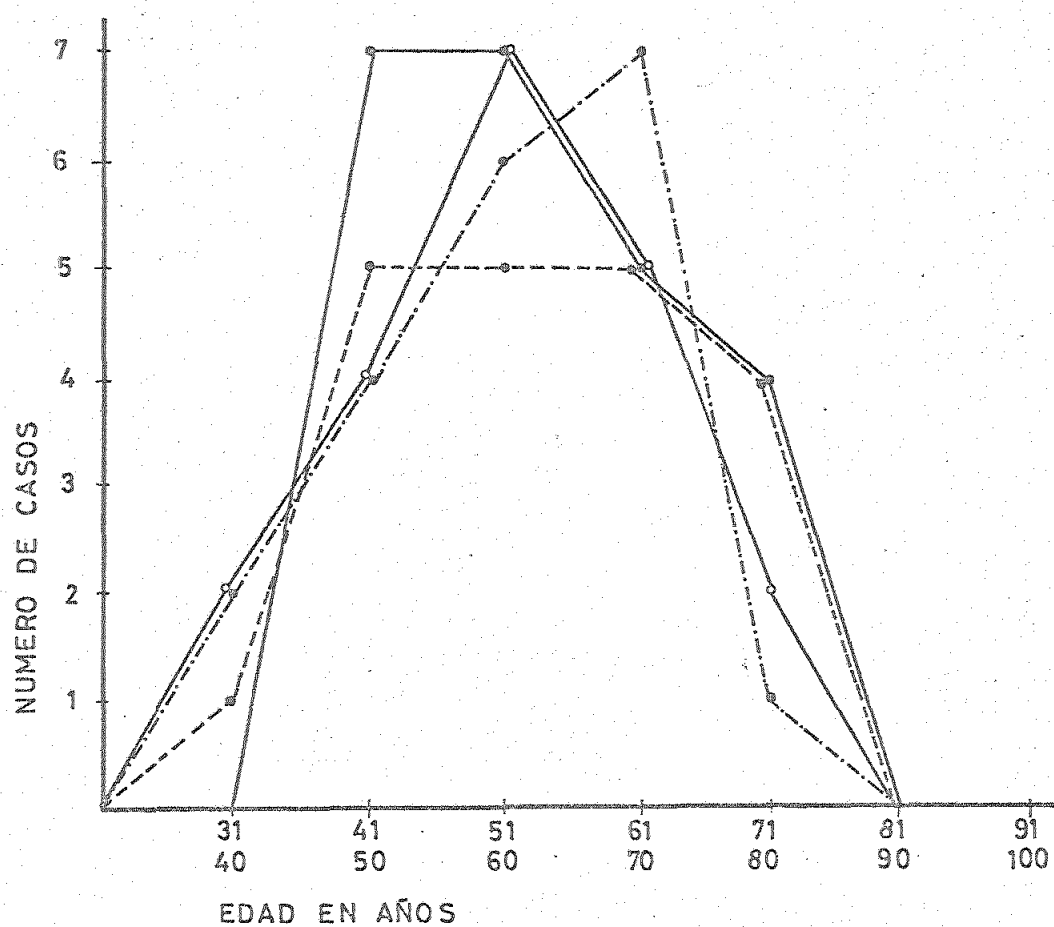
GRUPO	Nº	Activ. enzimát.	Diferencia
Ateroscleróticos con lesiones "leves"	8	1.469 ± 479	0,1 < p > 0,05
Ateroscleróticos con lesiones "avanzadas"	8	1.968 ± 541	

T A B L A X

PROMEDIO DE ACTIVIDAD ENZIMATICA EN ATEROSCLEROTICOS CON DIABETES QUIMICA CON LESIONES "LEVES" Y CON LESIONES "AVANZADAS".
COMPARACION ESTADISTICA.

GRUPO	Nº	Activ. enzimát.	Diferencia
Ateroscleróticos Diabéticos Químicos con lesiones "leves"	6	1.826 ± 377	p < 0,7
Ateroscleróticos Diabéticos Químicos con lesiones "avanzadas"	7	1.917 ± 221	

FIGURA 1

DISTRIBUCION DE LOS CUATRO GRUPOS
SEGUN LA EDAD EN AÑOS

- CONTROLES
- - -○- - - ATEROSCLEROSIS + DIABETES QUIMICAS
- · - · -○- ATEROSCLEROSIS SIN DIABETES QUIMICA
- DIABETES QUIMICA

FIGURA 2

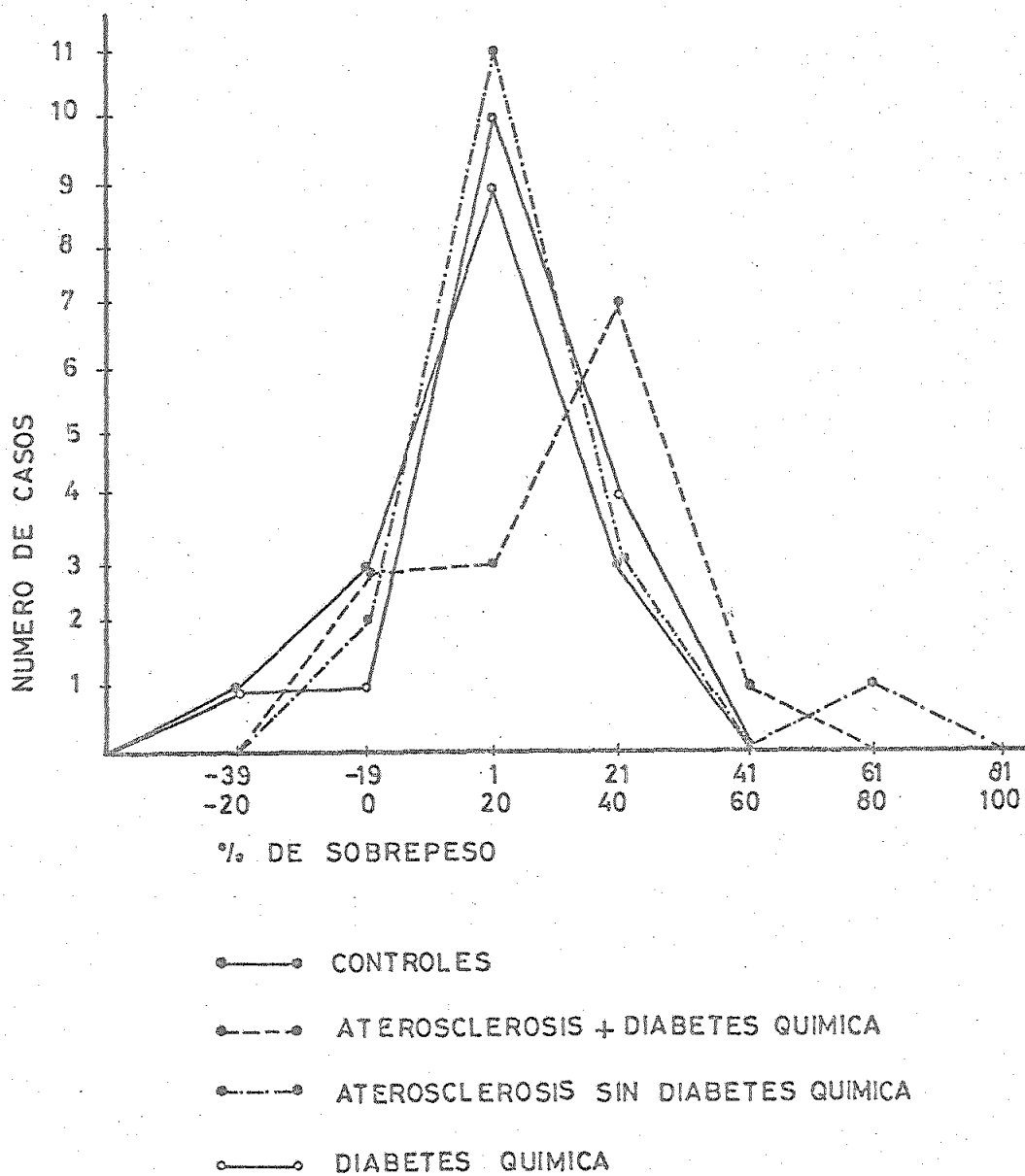
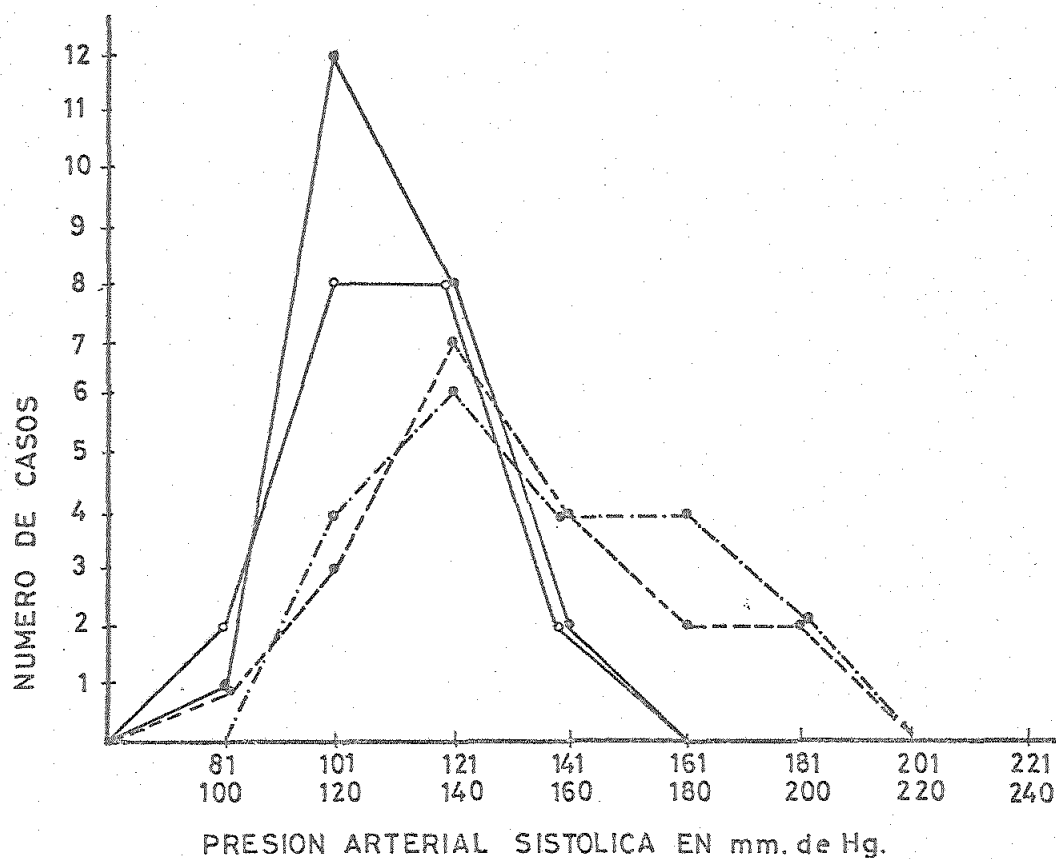
DISTRIBUCION DE LOS CUATRO GRUPOS
SEGUN % DE SOBREPESO

FIGURA 3

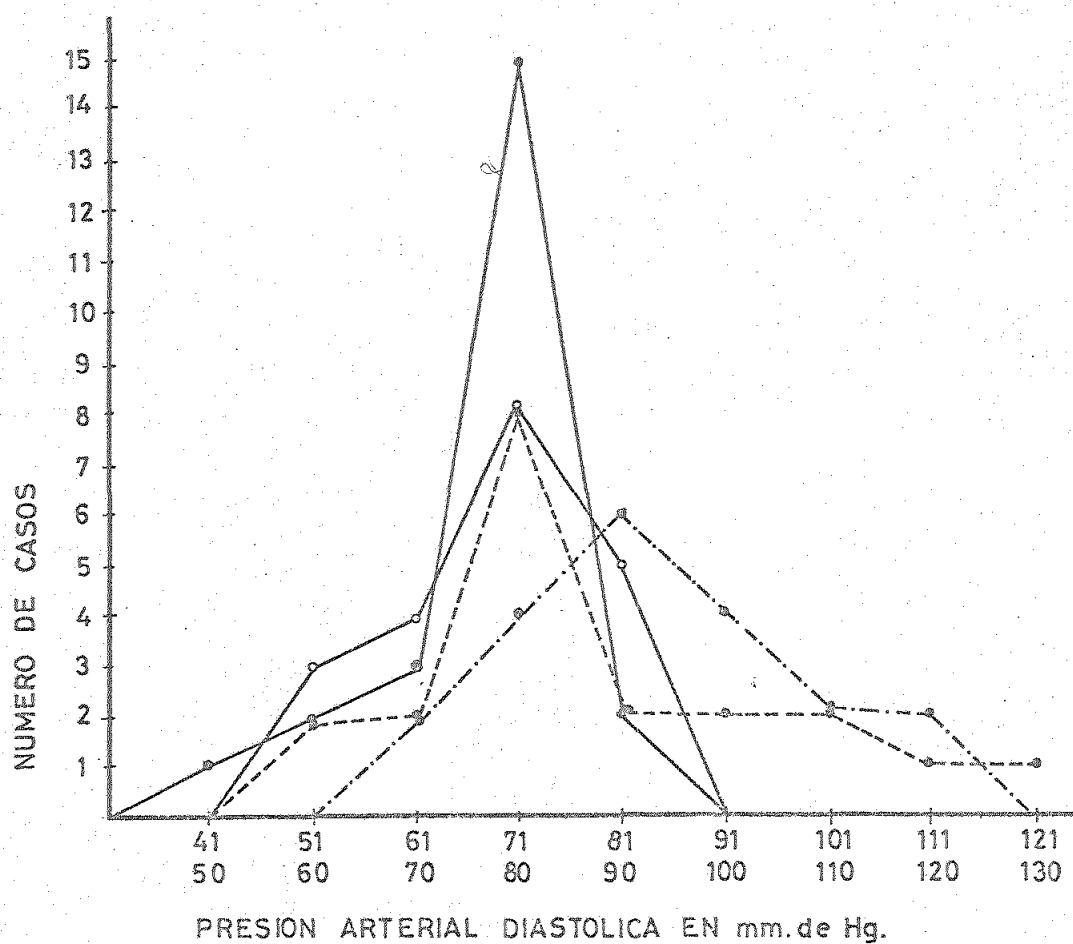
DISTRIBUCION DE LOS CUATRO GRUPOS
SEGUN LA PRESION ARTERIAL SISTO-
LICA EN mm. de Hg.



- CONTROLES
- - -● ATEROSCLEROSIS+ DIABETES QUIMICA
- · - ·● ATEROSCLEROSIS SIN DIABETES QUIMICA
- DIABETES QUIMICA

FIGURA 4

DISTRIBUCION DE LOS CUATRO GRUPOS
SEGUN LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA
EN mm. de Hg.



- CONTROLES
- - -● ATEROSCLEROSIS + DIABETES QUIMICA
- - -● ATEROSCLEROSIS SIN DIABETES QUIMICA
- DIABETES QUIMICA

FIGURA 5

DISTRIBUCION DE LOS CUATRO GRUPOS
SEGUN LOS NIVELES SERICOS DE LIPIDOS
TOTALES EN mgr. %

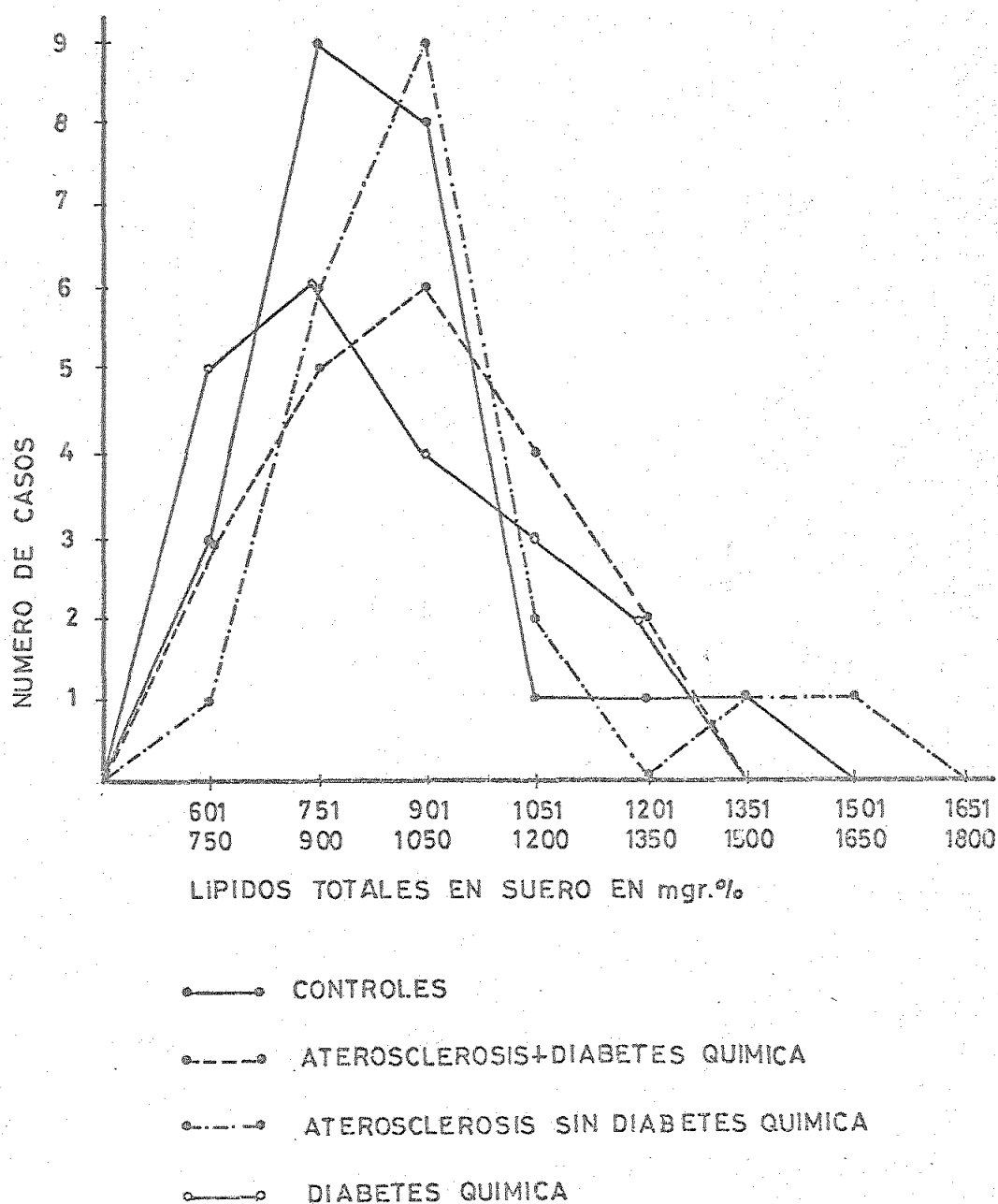


FIGURA 6

DISTRIBUCION DE LOS CUATRO GRUPOS
SEGUN LOS NIVELES DE COLESTEROL
SERICO EN mgr. %

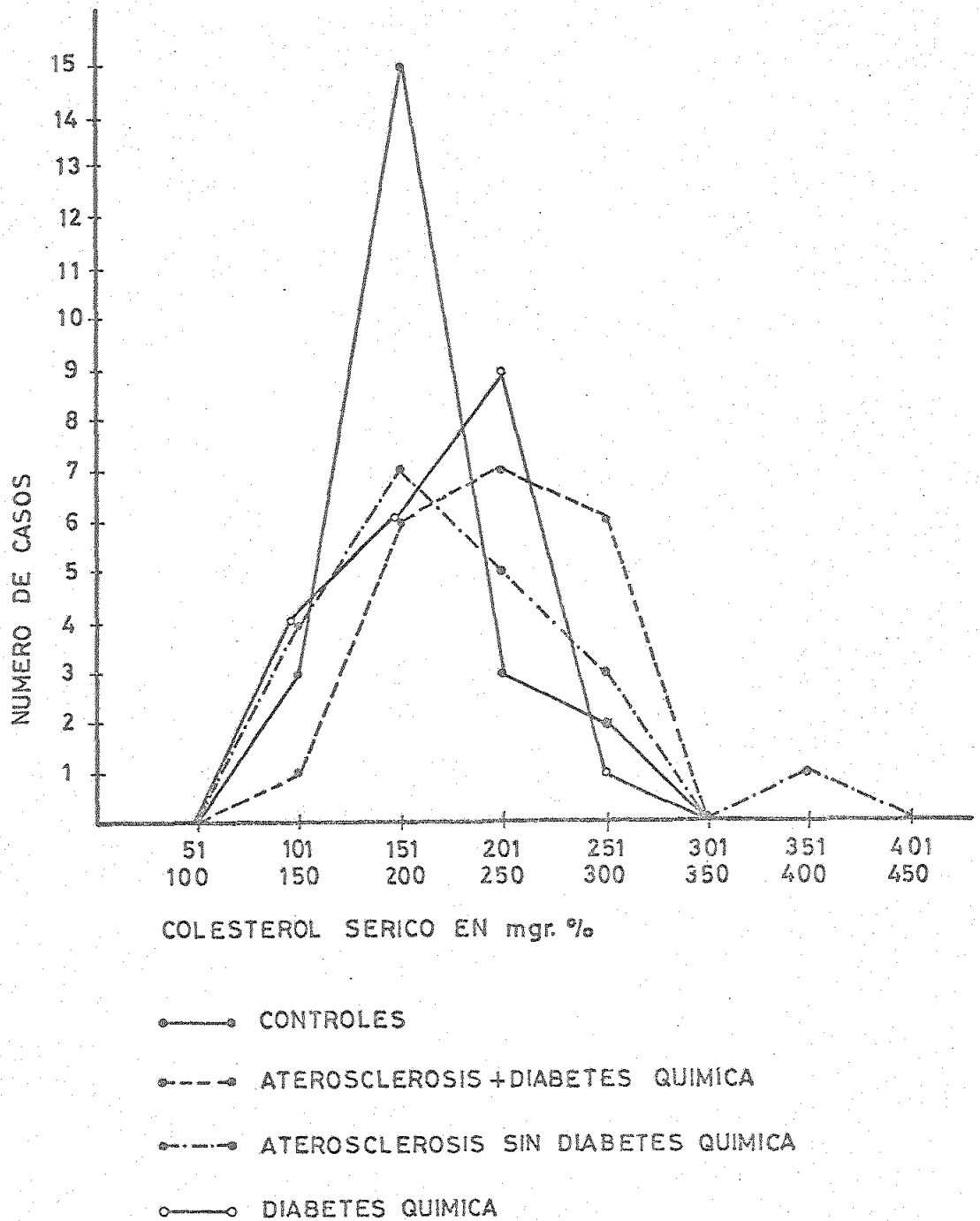


FIGURA 7

DISTRIBUCION DE LOS CUATRO GRUPOS
SEGUN LOS NIVELES SERICOS DE TRI-
GLICERIDOS EN mgr. %

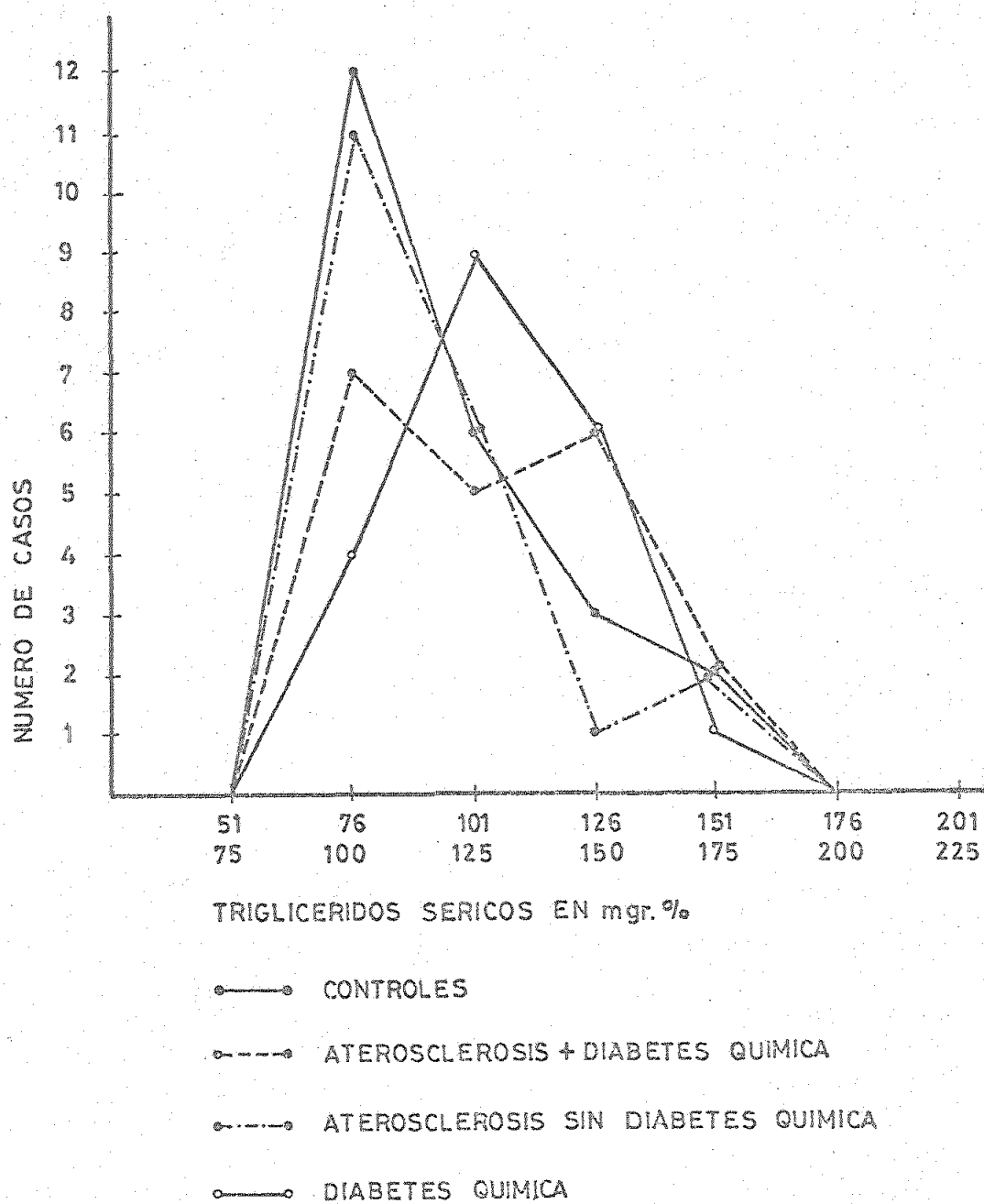
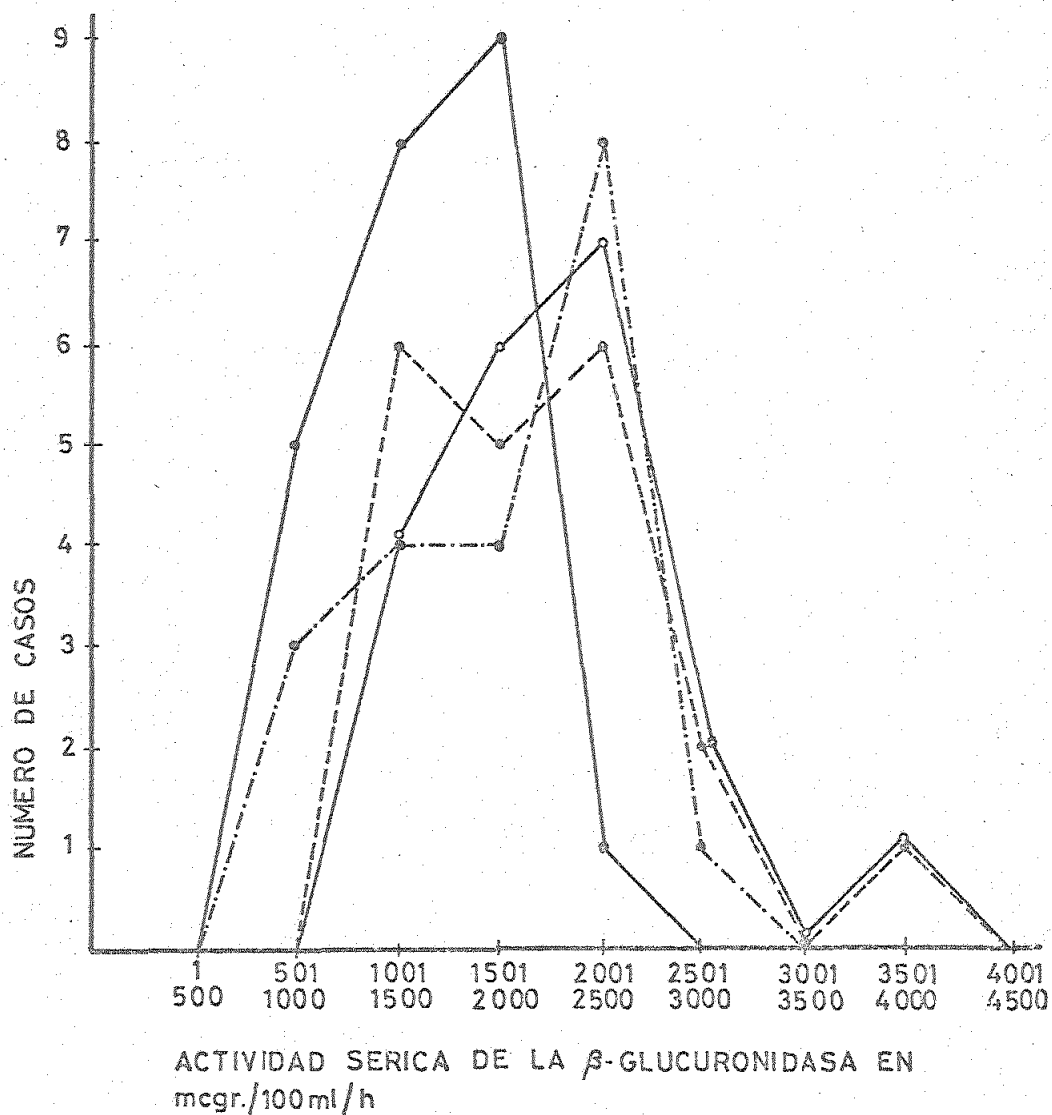


FIGURA 8

DISTRIBUCION DE LOS CUATRO GRUPOS
SEGUN LA ACTIVIDAD DE LA BETA-
GLUCURONIDASA SERICA EN mcgr./100ml/h



- CONTROLES
- - -●- ATEROSCLEROSIS+DIABETES QUIMICA
- · - · -●- ATEROSCLEROSIS SIN DIABETES QUIMICA
- DIABETES QUIMICA

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Las primeras comunicaciones sobre la "descomposición" de Beta-Glucurónidos por preparados de plantas y de mamíferos aparecen en la literatura en los años 1.904 (NEUBERG) y 1.908 (ROHMANN) respectivamente, pero es en 1.934 cuando comienzan a aparecer trabajos sobre la actividad de la Beta-Glucuronidasa, con la primera determinación de la actividad enzimática en el riñón de buey por MASAMUNE (134).

Desde entonces se han empleado diversos métodos para la determinación cuantitativa de esta enzima. Refiriéndonos principalmente al sustrato sobre el que se trabaja existen los siguientes métodos:

1.- METODO DE REDUCCION DE AZUCARES.

Fue el primer método empleado y se basa en el poder de reducir azúcares que posee el ácido glucurónico liberado por la reacción enzimática. El sustrato es el L-MENTOL-B-GLUCURONIDO, con un buffer a un pH de 4,5 - 5,2 con un periodo de incubación de 2 horas. (MASAMUNE, 1.934 . FISHMAN, 1.939. LEVY, 1.946). Hoy día está --- prácticamente abandonado.

2.- METODO DE LA FENOLFTALEINA.

Se basa en la determinación colorimétrica de la fenolftaleína liberada por la enzima, añadiendo un álcali. El sustrato es el FENOLFTALEIN-B-GLUCURONIDO. (SOMMA, 1.940. TALAY, 1.946. FISHMAN, 1.948).

Es el método usado en este trabajo, aunque con diversas modificaciones, como es el aumento de concentración del sustrato, tipo de buffer, horas de incubación, etc., efectuadas por FISHMAN en 1.965. (189).

Así a pesar de no haber variado el fundamento del método, diversos autores han ido modificando diversos detalles, llevados --- por un deseo de obtener resultados más fidedignos. A título de ejem

plo, LEVY usa un sustrato 0,005 Molar con una hora de incubación. (El original es 0,01 Molar con 22 horas de incubación. FISHMAN, 1.946). DYRBYE y KIRK varían el tiempo de incubación a 16 horas. -- Otros emplean tiempos variables, según se trate de tejidos ó fluidos, etc.

3.- METODO DE FENOL.

Es introducido por KERR en 1.948, usando como sustrato -- el FENIL-B-GLUCURONIDO obteniéndolo por procedimientos biosintéticos, hasta que TSOU en 1.953 lo obtuvo por síntesis química. El fenol liberado, mediante una serie de reacciones, presenta un color que puede ser medido cuantitativamente por un fotolorímetro.

4.- METODO FLUORIMETRICO.

Introducido por MEAD en 1.955 y por LEVY en 1.957, emplea como sustrato el "4-METHYLBELLIFERONE-B-GLUCURONIDE". Es un método sensible, que se emplea en la actualidad, pero que proporciona un color muy poco estable.

Otros autores han introducido otros tipos de sustrato como el P-CLOROFENIL-B-GLUCURONIDO (SPENCER, 1.951). El 8-QUINOLEIN-B-GLUCURONIDO (ROBINSON, 1.952). El 8-MENZAMIDO-2-NAFTIL-B-GLUCURONIDO (RUTENBURG, 1.953). El NAFTOL-GLUCURONIDO, como sustrato -- fluorógeno (VERTITY, 1.964) (GOLDBERG) y modificado por MILLER en 1.965. El NAFTOL-B-D-GLUCOPIRANOSIDO (SELIGMAN) etc. (150).

En los estudios realizados en la última década, cada vez más se está empleando el método de FISHMAN de 1.965, sobre todo a la hora de determinar la actividad sérica, ya que es un método relativamente sencillo, se obtienen valores reproducibles con facilidad y además, el hecho de haber aumentado la concentración del sustrato y disminuido el tiempo de incubación a 4 horas, elimina las interferencias producidas por los inhibidores circulantes en el suero, alcanzando valores equiparables a los obtenidos por el antiguo método previa dialización del suero (177). Finalmente se debe

reconocer que es FISHMAN el autor que, con diferencia, posee más -- experiencia en este campo desde el principio.

Por lo dicho hasta ahora, en este capítulo, se comprende -- fácilmente que al obtenerse diversos resultados según el método empleado, junto con el hecho de expresar los valores en distintas unidades, no permite una verdadera comparación entre los resultados de distintos estudios en muchas de las ocasiones. Así MILLER, al estudiar la actividad sérica de la enzima que nos ocupa en un grupo de pacientes arterioescleróticos, al comparar el promedio con el del -- grupo control no encontró diferencias significativas con el método de FISHMAN de 1.948; en cambio las diferencias eran altamente significativas cuando empleaba el de 1.965 (177).

Se deduce de los resultados obtenidos, que existe una mayor actividad enzimática sérica de la Beta-glucuronidasa en los -- individuos ateroscleróticos sin diabetes química en comparación con el grupo de controles normales, con una diferencia significativa. -- Este hallazgo es inédito en la literatura, ya que el único trabajo con igual metodología a la empleada por nosotros es el de NEUMAN (179), quién no encontró diferencia significativa. HAGENFELDT (176) realizó un trabajo parecido pero no igual, pues usó para diferenciar grupos sobrecarga intravenosa de glucosa y en la determinación de -- la actividad enzimática el antiguo método de FISHMAN, llegando a la conclusión de que no existían diferencias significativas. Sin embargo MILLER (177, 178) con el actual método de FISHMAN estudiando 49 sujetos ateroscleróticos con glucemia basal normal, pero sin determinarles la tolerancia a la glucosa, en comparación con 67 contro-les sanos, encontró una diferencia muy significativa. WOOLLEN y TURNER (181), sin diferenciar tampoco grupos de acuerdo con la tolerancia a la glucosa y utilizando el método fluorimétrico, encuentran -- una diferencia significativa solo en mujeres ateroscleróticas, no -- en varones. Por último KAYAHAN (142), tampoco sin diferenciar grupos

y utilizando el método de TALALAY, encontró valores inferiores en individuos ateroscleróticos en relación a controles con una diferencia significativa e incluso utilizó como terapéutica la Beta-glucuronidasa intravenosa.

En relación a la actividad enzimática de la Beta-glucuronidasa sérica en el grupo de ateroscleróticos con diabetes química --- con respecto al grupo de controles normales, encontramos una diferencia muy significativa a favor del primero coincidiendo con lo reflejado por NEUMAN (179) y no con los resultados de HAGENFELDT (176) recordando la salvedad antes mencionada.

También hemos hallado una actividad enzimática de la Beta-glucuronidasa sérica mayor en el grupo de diabéticos químicos sin manifestaciones clínicas de aterosclerosis que en el grupo de controles, con una diferencia altamente significativa. Esto corrobora los hallazgos de NEUMAN (179) y confirma algo que JIMENEZ (153) -- encontró pero sin llegar a ser significativo, y es la mayor actividad sérica de la Beta-glucuronidasa en varones diabéticos químicos con relación a los controles, no siendo significativo en estos, pero sí en hembras.

Junto a todo lo dicho podemos añadir que no existen diferencias significativas en la actividad enzimática sérica de la Beta-glucuronidasa entre ateroscleróticos con diabetes química y diabéticos químicos coincidiendo con NEUMAN. Tampoco hay diferencia --- entre ateroscleróticos sin diabetes química y ateroscleróticos con diabetes química, este hecho no tiene contrapartida en la literatura; puesto que a NEUMAN, con estudios muy similares a los nuestros, al no obtener diferencia entre el grupo control y los ateroscleróticos sin diabetes, siendo los valores casi iguales y sí haberla -- entre ateroscleróticos con diabetes química y controles, es lógico que la hallara con los isquémicos no diabéticos químicos.

En cuanto a los promedios y la D E (desviación standard), los valores encontrados son similares a los de MILLER (177, 178) - y algo más elevados que los obtenidos por JIMENEZ y NEUMAN, en varones y con igual método, pero esto es fácilmente explicable ya que el promedio de edad en los individuos estudiados por estos últimos autores, era menor -es decir individuos más jóvenes- que los nuestros; estando nuestro promedio en la década de los 50, siendo precisamente en ésta la actividad más elevada, según la mayoría de los autores (153, 154).

El significado de estos hallazgos nos impone plantear algunas cuestiones:

¿Por qué la actividad de esta enzima está elevada en la aterosclerosis sin manifestación bioquímica de alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono y con alteraciones en dicho metabolismo, así como en la diabetes clínica encontrada por otros investigadores (155,164, 180,184) y en la diabetes química encontrada por NEUMAN y nosotros?.

¿Existe un único mecanismo para explicar estos hechos ó diversos.

¿Qué nos es lógico pensar ante una cifra elevada de actividad enzimática de la Beta-glucuronidasa sérica?.

Estudios realizados en placas ateromatosas de arterias coronarias humanas, en 1.960, por BRANWOOD y CARR (163) manifestaron una actividad de la enzima aumentada en comparación a la hallada en la íntima de arterias normales. Fue MILLER (177, 178) quien, al encontrarse con elevación de la enzima en diabéticos y posteriormente en ateroscleróticos, primero intentó buscar una explicación a estos hechos, diciendo que podría haber un camino bioquímico común

para la génesis de la aterosclerosis en pacientes diabéticos y no diabéticos; tal senda podría ser la del ciclo del ácido glucurónico. WINEGRAD y cols (121), postularon que este ciclo insensible a la insulina es hiperactivo en sujetos con diabetes mellitus, porque demostraron aumento en los niveles séricos de L-xylulosa, un componente del ciclo del ácido glucurónico, Una actividad acelerada de dicho ciclo podría presumiblemente producir más ácido uridin difosfo glucurónico (UDPG) y en este camino estimular la síntesis de GAG. Porque la Beta-glucuronidasa participa en la degradación de GAG, "in vitro" (190) la acumulación en exceso de GAG puede secundariamente inducir un aumento en la actividad de la Beta-glucuronidasa en orden a restaurar los niveles normales de GAG. Pero el aumento de la actividad de esta enzima podría atribuirse a su intervención en la biosíntesis de los GAG, en su función de transferasa (136) y/o a la necesidad de liberar el exceso de GAG depositados en la pared vascular por su función de hidrolasa, como sugiere MILLER (177, 178).

Nosotros basándonos en su función de transferasa (136) -- exponemos el siguiente camino para explicar el aumento de la actividad enzimática en los individuos ateroscleróticos sin alteración del metabolismo hidrocarbonado. KUZUYA y OGURI (191), en 1.968, demostraron la activación de la Beta-glucuronidasa por la Beta-lipoproteína "in vitro" y que este efecto era inhibido por la adición de MPS sulfatados; algunos investigadores han comunicado la formación de complejos entre lipoproteínas y MPS del tejido conectivo y que podrían jugar un papel en la patogenesis de la aterosclerosis (112). Presuponiendo que esto puede realizarse "in vivo" creemos que las Beta-lipoproteínas séricas podrían activar a la Beta-glucuronidasa en su función de transferasa, para ello sería preciso la penetración de las Beta-lipoproteínas en la íntima arterial a través de la denudación que produce en ella la presión arterial, según la teoría de TEXON (115) ó bien por precipitación intraparietal

mediante los anticuerpos antilipoproteinas de BEAUMONT (114), produciéndose así un aumento en la biosíntesis de GAG, hecho que concuerda con los estudios realizados con isótopos radiactivos $^{35}\text{SO}_4$ por diferentes autores (106, 107); pero como comprobó PLATT (103) en la pared aórtica humana alterada por la aterosclerosis, los fibroblastos contienen numerosas vacuolas conteniendo hidrolasas que actuarían sobre los GAG formados para catabolizarlos a través de la depolimerización, hecho éste que favorece más la penetración de moléculas de Pm grande como las Beta-lipoproteinas. Por otro lado existe la experiencia clínica de que los tratados con condroitin sulfato A (CSA) que es un GAG-ácido, mejoran de sus lesiones ateroscleróticas (192), visto en experiencias animales, y además baja la lipemia en sus fracciones más aterogénicas como son la Beta-lipoproteína y pre-beta-lipoproteína y esto lo podemos poner en relación con la formación de complejos con las lipoproteinas y así inhibir el efecto de las Beta-lipoproteinas sobre la Beta-glucuronidasa, controlando de esta forma la progresión de la aterosclerosis.

Esto es un postulado que creemos nos abre posibilidades para futuros trabajos en los cuales intentaremos correlacionar los niveles de Beta-lipoproteinas séricas con la actividad sérica de la enzima, ya que el encontrarnos una relación positiva confirmaría este postulado. Pero además conforme a lo dicho, otro estudio puede ser como se comporta la actividad sérica de la enzima en sujetos tratados con CSA, ya que al inhibir el efecto activador de la Beta-lipoproteína sobre la Beta-glucuronidasa, ésta deberá disminuir.

Así creemos que en los casos en los cuales existe diabetes -en cualquiera de sus grados- y aterosclerosis, la elevación de la actividad enzimática se debe al aumento de síntesis de GAG a través del ciclo del ácido glucurónico hiperactivo y la enzima podría actuar en su función de transferasa y/o en la de hidrolasa.

En el caso de la aterosclerosis sin alteración del metabolismo hidrocarbonado la actividad de la enzima se elevaría por la activación que sobre ella ejercen las Beta-lipoproteínas.

Así nos explicamos el hecho de porqué no existe una diferencia significativa entre los grupos de ateroscleróticos sin diabetes química y con diabetes química y entre los diabéticos químicos con y sin aterosclerosis, ya que la mayor elevación de la actividad de la Beta-glucuronidasa la encontramos en los grupos con metabolismo hidrocarbonado alterado y en estos nada ó muy poco influye la aterosclerosis sobre la actividad de la enzima sérica.

En la práctica médica la determinación de una cifra elevada de actividad de la Beta-glucuronidasa, nos permite pensar si descartamos una afección hepática, un proceso infeccioso agudo ó una neoplasia, que nos encontramos ante un diabético y/o aterosclerótico.

Debido a que en un anterior trabajo realizado en este mismo Laboratorio y Cátedra por el Dr. ARAQUISTAIN (155,164) en mujeres diabéticas, encontró una correlación significativa entre la actividad enzimática de la Beta-glucuronidasa sérica y el nivel sérico de colesterol, nosotros la hemos realizado en los diferentes grupos no encontrando correlación alguna, pero no es de extrañar porque en los ateroscleróticos, según lo expuesto anteriormente, podría estar en relación con las Beta-lipoproteínas que además de llevar colesterol contienen también fosfolípidos y triglicéridos.

En ninguno de los trabajos realizados hasta la actualidad sobre estos problemas, se ha hecho una comparación entre el grado de aterosclerosis y la actividad enzimática de la Beta-glucuronidasa sérica. Nosotros nos hemos basado para ello en el grado de afectación del fondo ocular según los grados de SCHEIE (193), y hemos encontrado una diferencia cercana a la significación, solo en el

grupo de ateroscleróticos sin diabetes química, pues en estos la actividad de la enzima traduce el grado de lesión aterosclerótica y no así en los ateroscleróticos con diabetes química donde la actividad de la enzima se debe a la alteración del metabolismo hidrocarbonado subyacente. Hemos de hacer notar que el criterio ha sido clínico y por ello bastante inexacto y además el número de individuos ha sido pequeño. Pero sin embargo este hecho ha sido comprobado histoquímicamente por WEXLER y JUDD (174) en aortas de rata con lesiones de severidad progresiva y BRANWOOD y CARR (163) en placas ateroscleróticas de coronarias humanas.

Así, nuestros resultados, comparados con los de diversos trabajos sugieren que, si bien la actividad de la Beta-glucuronidasa está aumentada en la aterosclerosis y en la diabetes química y esta enzima hace relación al metabolismo de los GAG, un nexo de unión entre ambos puede ser el depósito temprano de GAG en la íntima arterial. Así como la Beta-glucuronidasa se eleva en la diabetes debido a que la glucosa sigue un camino hacia la formación de GAG independiente de la insulina, en los casos de aterosclerosis sin alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, lo haría apoyándonos en resultados obtenidos por otros investigadores mediante su activación por las Beta-lipoproteínas infiltradas en la pared arterial por probables mecanismos diferentes. Y además que la actividad de dicha enzima se eleva más por el desorden metabólico de la diabetes que por la aterosclerosis en sí.

Estos resultados nos estimulan a continuar los estudios, tratando de correlacionar las Beta-lipoproteínas con la Beta-glucuronidasa y la variación de su actividad ante la terapéutica con CSA.

CONCLUSIONES

Hemos estudiado la actividad sérica de la enzima Beta-Glu
curonidasa -cuyas funciones más destacables son la de actuar como
transferasa y/o hidrolasa en la síntesis y/o degradación de los GAG
(glicosaminoglicanos)- en cuatro grupos de varones con las siguien
tes características; un grupo de 23 controles sin aterosclerosis -
ni diabetes química, un grupo de 20 ateroscleróticos sin diabetes
química, un grupo de 20 ateroscleróticos con diabetes química y un
último grupo de 20 diabéticos químicos sin aterosclerosis.

Motivados por hallazgos dispares expresados en la litera
tura sobre la actividad sérica de la Beta-glucuronidasa en la ate
rosclerosis con y sin metabolismo hidrocarbonado alterado, expone
mos los hallazgos propios en relación a la actividad de dicha enzi
ma en la aterosclerosis y/o diabetes química, así como su interpre
tación.

De los resultados obtenidos en nuestro trabajo, junto con
los datos proporcionados en la revisión que hemos realizado en la
introducción sobre los distintos aspectos de esta enzima y sobre --
el metabolismo de los GAG en ambas enfermedades -diabetes y ateros
clerosis- podemos concluir:

1.- La actividad de la Beta-glucuronidasa sérica en varo
nes ateroscleróticos sin alteración demostrable bioquímicamente --
del metabolismo de los hidratos de carbono, es mayor que en los va
rones controles con una diferencia significativa.

2.- La actividad de la Beta-glucuronidasa sérica en varo
nes ateroscleróticos con diabetes química es mayor que en los varo
nes controles con una diferencia muy significativa.

3.- La actividad de la Beta-glucuronidasa sérica en varo
nes diabéticos químicos sin manifestaciones clínicas -según los pa
rámetros antes expuestos- de aterosclerosis es mayor que en los --

varones controles con una diferencia altamente significativa.

4.- La actividad de la Beta-glucuronidasa sérica en varones ateroscleróticos con diabetes química es mayor que en los varones con aterosclerosis sin alteración del metabolismo hidrocarbonado, pero sin existir diferencia significativa.

5.- La actividad de la Beta-glucuronidasa sérica en varones ateroscleróticos con diabetes química es prácticamente igual - que en varones diabéticos químicos sin aterosclerosis y por lo tanto sin diferencia significativa.

6.- La actividad de la Beta-glucuronidasa sérica en varones diabéticos químicos sin aterosclerosis es mayor que en los varones ateroscleróticos sin diabetes química, pero sin reflejar diferencia significativa.

7.- No existe una correlación significativa entre la actividad de la Beta-glucuronidasa sérica y el nivel sérico de colesterol en ninguno de los grupos.

8.- En cuanto al grado de aterosclerosis basado en la afectación aterosclerótica del fondo ocular, no existe diferencia significativa en cuanto a la actividad de la Beta-glucuronidasa sérica en los dos subgrupos formados en los varones ateroscleróticos - con diabetes química.

9.- Al hacer esos mismos subgrupos -con igual criterio- en los varones ateroscleróticos sin diabetes química, existe una diferencia cercana a la significación ($0,1 < p > 0,05$).

10.- Al encontrarnos la actividad de dicha enzima elevada en la aterosclerosis, pero más aún en la diabetes química, podemos deducir que lo que más influye es el metabolismo hidrocarbonado -- alterado.

11.- Se ha querido atribuirle a esta enzima un papel defensor contra la aterosclerosis por algunos investigadores, al -- encontrarla aumentada en el perro y el gato -animales muy resistentes a la aterosclerosis- y descendida en el hombre aterosclerótico. Los resultados obtenidos por nosotros muestran que al menos en el -- hombre, la Beta-glucuronidasa carece de un papel defensor frente a la aterosclerosis.

12.- El hecho de que la actividad de la Beta-glucuronidasa esté elevada en la aterosclerosis y en la diabetes y participar esta enzima en el metabolismo de los GAG, nos hace pensar en un nexo común entre ambas patologías que sería a través del desorden metabólico de los GAG.

13.- Al encontrar la actividad de esta enzima aumentada en la aterosclerosis sin alteración del metabolismo de los hidratos de carbono y no poderlo explicar por el mecanismo propuesto por MILLER para el caso de la diabetes a través del ciclo del ácido glucurónico hiperactivo por aumento del sustrato que sería la glucosa; sugerimos otra senda mediante la activación de la Beta-glucuronidasa por las Beta-lipoproteínas.

14.- Ante un valor de actividad de la Beta-glucuronidasa -- sérica elevado, si descartamos en ese varón la existencia de hepatopatía, infección aguda y/o neoplasia, nos es lógico pensar que estamos ante un diabético y/o aterosclerótico.

BIBLIOGRAFIA

1. ROSENTHAL, S.R.

Studies in atherosclerosis. Chemical experimental and morphologie.

Arch. Path., 18,660. 1.934

2. MANCHAND, F.

Über Arteriosklerose. (Athero- Sklerose).

Ver handl. d. 21Kong. f. inn.

Med., 21, 23, 1.904

3. GOFMAN, J., LINDGREN, F., ELLIOT, H., MANTZ, N., HEWITT, J.,
STRISOWER, B., HERRING, V.

The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis.

Science, 111,166. 1.950

4. WINDAUS, A.

Über den Gehalt normaler und atheromatöse aorten an cholesterin und cholesterinester.

Z. Physiol. Chem., 67, 174, 1.910

5. KATZ, L. N., y STAMLER, J.

Experimental atherosclerosis.

Springfield. Ill., Carles C. Thomas, 1.953

6. STAMLER, J.

Nutrition, metabolism and atherosclerosis.

Controversy in Internal Medicine.

Ed. por F.J. INGELFINGER, A.S. RELMAN y M. FINLAND,
W.D SAUNDERS, Philadelphia, London, 1.972

7. AMERICAN HEART ASSOCIATION.

New York, New York

American Heart Association, 1.972

8. STAMLER, J., BERKSON, D.M. y LINDBERG, H.A.

Risk factors: Their role in the etiology and pathogenesis of the atherosclerotic diseases.

En WISSLER, R.W. y GEER, J.C.(dirs): Pathogenesis of Atherosclerosis. Baltimore, Maryland, Williams and Wilkins. 1.972.

9. INTER-SOCIETY COMMISSION FOR HEART DISEASE RESOURCES.

Atherosclerosis Study Group and Epidemiology Study Group Circulation, 42 A:55, 1.970

10. STAMLER, J.

Epidemiologia de la cardiopatía coronaria.

Clin. Med. North. Am. 57:5-46. Enero 1.973. 1ª ed. en español.

11. THE FRAMINGHAM STUDY.

An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease, Section 10, U.S.

Government Printing Office, Septiembre, 1.968

12. FRANTZ, I.D. y MOORE, R.B.

The sterol hypothesis in atherogenesis.

Amer. J. Med., 46,684, 1.969

13. CLARKSON, T.B., PRICHARD, R.W., NETSKY, M.D.

Atherosclerosis in pigeons: Its spontaneous occurrence and resemblance to human atherosclerosis.

Arch. Path., 68,143, 1.959

14. MIDDLETON, C.C., CLARKSON, T.B., LOFLAND, H.B.
Atherosclerosis in the squirrel monkey. Naturally occurring lesions of the aorta and coronary arteries.
Arch. Path. 78,16, 1.964
15. MORELAND, A.F., CLARKSON, T.B., and LOFLAND, H.B.
Atherosclerosis in "miniature" swine.
I. Morphologic aspects
Arch. Path., 76,203, 1.963
16. MALINOW, M.R., and MARRUFFO, C.A.
Aortic atherosclerosis in free-ranging howler monkeys.
Nature, 206, 948, 1.965
17. WISSLER, R.W., EILLERT, M.L., SCHROEDER, M.A., and COHEN, L.
Production of lipomatous and atheromatous arterial lesions in the albino rat.
Arch. Path., 57, 333, 1.954
18. MANN, G.Y., ANDRUS, S.B., McNALLY, A., and STARE, F.J.
Experimental atherosclerosis in cebus monkeys.
J. Exp. Med., 98, 195, 1.953
19. STEIMER, A., and KENDALL, F.E.
Atherosclerosis and arteriosclerosis in dogs following ingestion of cholesterol and thouracil.
Arch. Path., 42,433, 1.946
20. ROWSELL, H.C., DOWNIE, H.G., and MUSTARD, J.F.
The experimental production of atherosclerosis in swine. Following the feeding of butter and margarine.
Canad. Med. Ass. J., 79, 647, 1.958

21. ALTSCHUL, R.

Experimental cholesterol arteriosclerosis; II. Changes produced in golden hamster and guinea pigs.

Amer. Heart. J., 40, 401, 1.950

22. WISSLER, R.W.

Recent progress in studies of experimental primate atherosclerosis. Progress in Biochemical Pharmacology.

Recent advances in Atherosclerosis. Ed. por

C'H. MIRAS, A.N. HOWARD and R. PACLETTI.

New York, S.Karger, p. 378, 1.968

23. LEMAIRE, A., et COTTET, J.

Le syndrome biochimique de l'atherosclerose animale.

Presse Med. 63, 1.339, 1.955

24. OLSON, R.E.

Atherosclerosis. A Primary hepatic or vascular disorder.

Perspectives Biol. Med., 2, 84, 1.958

25. GONZALEZ SANTOS, P., DE LA HIGUERA ROJAS, J.

Lipidos y Aterosclerosis.

Rev. Clin. Esp., 132, 5, 387, 1.974

26. ALTSCHULE, M.D.

Prefacio del simposio sobre aterosclerosis

Clin. Med. North. Am., 58, 243, Marzo, 1.974

1ª ed. en español.

27. WHO, Memorandum

Classification hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias.

Circulation, 45, 501, 1.972

28. DE GENNES, J.L.

Les hyperlipidémies idiopathiques. Proposition d'une classification simplifiée.

Presse Med. 79, 18, 791, 1.971

29. KUO, P.T.

Hiperlipidemia y arteriopatía coronaria. Principios del tratamiento dietético y farmacológico.

Clin. Med. North. Am., 58, 351, Marzo, 1.974

1ª ed. en español.

30. FREDRICKSON, D.S., LEVY, R.I., and LEES, R.S.

Fat transport in lipoproteins: An integrated approach to mechanisms and disorders.

New. Eng. J. Med., 276, 33, 1.967

31. GOLDSTEIN, J.L., SCHROTT, H.G., HAZZARD, W.R., BIERMAN, E.L., and MOTULSKY, A.G.

Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia.

J. Clin. Invest., 52, 1.544, 1.973

32. DAWBER, T.R., and KANNEL, W.B.

Susceptibility to coronary heart disease.

Mod. Conc. Cardio. Dis, 30, 671, 1.961

33. TALLON, R., FERNANDEZ GARCIA, J.J., BERMUDO, L., MARTINEZ RANGEL, F., SANCHEZ DE LA CUESTA, F., y DE LIS, J.

Síndrome humoral de las liparteriosis.

En "Estudios sobre las liparteriosis", p. 25

Edit. LIADE. Sevilla, 1.969

34. KEYS, A., TAYLOR, H.L., BLACKBURN, H., BROZEK, J., ANDERSON, J.T. and SIMONSON, E.

Coronary heart disease among Minnesota business and professional men followed fifteen years.

Circulation, 28, 381, 1.963

35. KEYS, A., ARAVANIS, C., BLACKBURN, H.W., BUCHAM, F.S.P., VAN BUZINA, R., DJORDJEVIC, B.S., DOUTAS, A.S., FIDANZA, F., KARVONEN, M.J., KIMURA, N., LEKOS, D., MONTI, M., PUDDU, V., and TAYLOR, H.L.

Epidemiological studies related to coronary heart disease: characteristics of men aged 40-59 in seven countries..

Acta. Med. Scand., supp. 460, 1.967

36. Task Force of Arteriosclerosis of the National Heart and Lung Institute: Arteriosclerosis, Vol. I. United States Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, DHEW Publication Number (N.I.H.), 72- 137, Washington, D.C., 1.971
Citado de J. STAMLER (10)

37. SCHONHEIMER, R.

Zur chemie der gesunden und der atherosklerotischen aorta. I. Über die quantitativen ver haltnisse des cholesterins und der cholesterinester.

Z. Physiol. Chem. Hoppe- Seyler's, 160, 61, 1.926

38. MILLER, G.J., and MILLER, N.E.

Plasma- high- density- lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease.

Lancet T, 7.897, 16, 1.975

39. CARMENA, R.
Lípidos y aterosclerosis
Rev. Clin. Esp., 130, 3, 181, 1.973
40. ALBRINK, M.J., and MAN, E.B.
Serum triglycerides in coronary artery disease.
Arch. Intern. Med., 103, 4, 1.959
41. CARLSON, L.A.
Serum lipids in men with myocardial infarction.
Acta Med. Scand., 167, 399, 1.960
42. HAYES, D., and NEILL, D.W.
Serum cholesterol and triglycerides in ischaemic heart disease.
Clin. Sci., 26, 185, 1.964
43. BANG, H.O., BYERBERG, J., and NIELSEN, A.B.
Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-coast Eskimos.
Lancet, I, 1.143, 1.971
44. KUO, P.T.
Hyperglyceridemia in coronary artery disease and its management.
J. Amer. Med. Ass., 201, 87, 1.967
45. CARLSON, L.A., and BÖTTIGER, L.E.
Ischaemic heart disease in relation to fasting value of plasma triglycerides and cholesterol.
Lancet, I, 865, 1.972

46. BROWN, D.F., KINCH, S.H., and DOYLE, S.T.

Serum triglycerides in health and in ischaemic heart disease.

New Engl. J. Med., 273, 947, 1.965

47. GOLDSTEIN, J.L., HAZZARD, W.R., SCHROTT, H.S., BIERMAN, E.L., and MOTULSKY, A.G.

Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction.

J. Clin. Invest., 52, 1.533, 1.973

48. LEWIS, B., CHAIT, A., OAKLEY, C.M.O., WOOTTON, I.D.P., KRIKLER, D.M., ONITIRI, A., SIGURDSSON, G., FEBRUARY, A.

Serum lipoprotein abnormalities in patients with ischaemic heart disease: Comparisons with a control population.

Br. Med. J., 3, 489, 1.974

49. TIBBLIN, G., and CRAMER, K.

Serum lipids during course of acute myocardial infarction and one year afterwards.

Acta Med. Scand., 174, 451, 1.963

50. DODDS, C. and MILLS, G.L.

Influence of myocardial infarction on plasma lipoprotein concentration.

Lancet, I, 1.160, 1.959

51. PATTERSON, D., and SLACK, J.

Lipid abnormalities in male and female survivors of myocardial infarction and their first-degree relatives.

Lancet, I, 393, 1.972

52. KEYS, A.

Coronary heart disease in seven countries.

Circulation, 41 (Suppl. American Heart Association
Monograph. nº 29, 1.970

53. MANN, G.V., SHAFFER, R.D., ANDERSON, R.S., and SANDSTEAD, H.H.

Cardiovascular disease in the Masai.

J. Atheroscler. Res., 4, 289, 1.964

54. SHAPER, A.G.

Cardiovascular studies in the Samburu tribe of
Northern Kenya.

Am. Heart J., 63, 437, 1.962

55. ALTSCHULE, M.D.

Etiologia de la aterosclerosis.

Clin. Med. North. Am., 58, 397, Marzo- 1.974

1ª ed. en español.

56. KEYS, A., ANDERSON, J.T., and GRANDE, F.

Serum cholesterol response to changes in the diet.

Metabolism., 14, 747, 1.965

57. PRIES, C., VAN GENT., and BAILES, H.

Primary hyperlipoproteinemie: The clinico- chemical
classification of the common typs.

Clin. Chim. Acta, 19, 181, 1.968

58. PALMER, J. and BLACKET, R.

Regression of xanthomata of the eyelids with modified
fat diet.

Lancet, I, 66, 1.972

59. LIEBER, C.S.

Metabolic effects produced by alcohol in the liver and the tissues.

Adv. Intern. Med., 8, 151, 1.968

60. EDITORIAL

Lipids and ischaemic heart disease.

Lancet, II, 398, 1.975

61. HARTROFT, W.S., and THOMAS, W.A.

Induction of experimental atherosclerosis in various animals.

In Sandler, M., and Bourne, G.H., eds.: Atherosclerosis and its origin. New York. Academic Press, 1.963

62. CORNFIELD, J.

Joint dependence of risk of coronary heart disease on serum cholesterol and systolic blood pressure: A discriminant function analysis.

Fed. Proc., 21, 58, 1.962

63. DAWBER, T.R., KANNEL, W.B., REVOTSKIE, N., and KAGAN, A.

The epidemiology of coronary heart disease. The Framingham enquiry.

Proc. R. Soc. Med., 55, 265, 1.962

64. GLAGOV, S.

Insultos mecánicos sobre los vasos y distribución desigual de la aterosclerosis.

Clin. Med. North. Am., 57, 63, Enero, 1.973

1ª ed. en español.

65. CHAPMAN, J.M., REEDER, L.G., BORUN, E.R., CLARK, V.A., and COULSON, A.H.

Epidemiology of vascular lesion affecting the central nervous system: The occurrence of strokes in a sample population under observation for cardiovascular disease.

Am. J. Pub. Health, 56, 191, 1.966

66. KANNEL, W.B.

Epidemiology of cerebrovascular disease. An epidemiologic study of cerebrovascular disease.

Cerebral Vascular Disease. Ed. by Millikan et. al.
New York, Grune and Stratton Inc., 1.966

67. SCHIMERT, G.CH.

Consecuencias cardiovasculares de la obesidad.
Triangulo, 13, 2, 31, 1.974

68. KANNEL, W.B., LEBAUER, E.J., DAWBER, T.R., and McNAMARA, P.M.

Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham study.
Circulation, 35, 734, 1.967

69. THE HEALTH CONSEQUENCES OF SMOKING

U.S. Public Health Service., 1.971

70. SMOKING AND HEALTH NOW.

A report of the Royal College of Physicians,
London, 1.971

71. SCHIEVELBEIN, H, ed.

Nikotin. Pharmakologic und Toxicologie des Tabakrauches
Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1.968

72. BALAZS, T., OHTAKE, S., and CUMMINGS, J.R.
Ventricular extrasystoles induced by epinephrine,
nicotine, ethanol, and vasopressin in dogs with
myocardial lesions.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 15, 189, 1.969
73. KERSHBAUM., BELLET, S., and DICKSTEIN, E.R.
Effect of cigarette smoking and nicotine on serum
free fatty acids.
Circ. Res., 9, 631, 1.961
74. KERSHBAUM, A., KHORSANDIAN, R., CAPLAN, R.F.
The role of catecholamines in the free fatty acid
response to cigarette smoking.
Circulation, 28, 52, 1.963
75. ASTRUP, P., and KJELDSEN, K.
Monoxido de carbono, consumo de tabaco y ateroscle-
rosis.
Clin. Med. North. Am., 58,323, Marzo- 1.974
1ª ed. en español.
76. WALD, N., HOWARD, S., and SMITH, P.G.
Association between atherosclerotic diseases and
carboxyhaemoglobin levels in tobacco smokers.
Brit. Med. J., 1, 761, 1.973
77. KEYS, A., TAYLOR, H.L., MENOTTI, A., PUDDU, V., MONTI, M.
Five years of follow-up of railroad men in Italy.
Circulation, 41, Suppl. 1, 1.970

78. OSLER, W.

The lumleian lectures on angina pectoris.

Lancet, I. 839, 1.910

79. ROSENMAN, R.H., and FRIEDMAN, M.

Factores neurógenos en la patogenia de la cardiopatía coronaria.

Clin. Med. North. Am., 58, 269, Marzo - 1.974

1ª ed. en español.

80. MATHEWS, J.D.

Ischaemic heart disease: Possible genetic markers

Lancet, II, 681, 1.975

81. NERUP, J., PLATZ, P., ANDERSEN, O., CHRISTY, M., LYGSOE, J.,
POULSEN, J.E., RYDER, L.P., NIELSEN, L.S., THOMSEN, M., and
SVEJGAARD, A.

HL- A antigens and diabetes mellitus.

Lancet, II, 864, 1.974

82. FOWLER, P.B.S., SWALE, J., and ANDREWS, H.

Hypercholesterolaemia in borderline hypothyroidism.

Lancet, II, 488, 1.970

83. WYNN, V., DOAR, J.W.H., MILLS, G.L., and STOKES, T.

Fasting serum triglyceride, cholesterol, and lipoprotein levels during oral - contraceptives therapy.

Lancet, II, 756, 1.969

84. MEYER, K.

Biochemistry and biology of mucopolysaccharides.

Amer. J. Med., 47, 664, 1.969

85. DELAUNAY.

Symposium sobre inflamación.

Madrid, 1.962

86. GIBIAN.

Mucopolysaccharide und mucopolisaccharidasen:

F. Deuticke, Wien, 1.959

87. ROBINSON, R.W.

Glycosaminoglycans and arterial disease.

Monogr. Atheroscler., 5, V-VIII, 1.975

88. DIAZ RUBIO, M.

Fisiologia y fisiopatología de los mucopolisacaridos.

Rev. Clin. Esp., 1, 2, 1.966

89. DORFMAN, A.

Metabolism of the mucopolysaccharides of connective tissue.

Pharmacol. Rev. 7, 1, 1.955

90. KLYNSTRA, F.B.

On the passage- restricting role of acid mucopolysaccharides in the endothelium of pig aortas.

Atherosclerosis, 19, 215, 1.974

91. IZUKA, K., and MURATA, K.

Inhibitory effects of human aortic and venous acid glycosaminoglycans on thrombus formation.

Atherosclerosis, 16, 217, 1.972

92. GROSSMAN, B.J., CIFONELLI, J.A., and OZOA, A.K.
Inhibition of atherosclerosis in cholesterol fed rabbits by a heparitin sulfate.
Atherosclerosis, 13, 103, 1.971
93. HELIN, G., HELIN, P., and LORENZEN, I.
The aortic glycosaminoglycans in atherosclerosis induced by systemic hypoxia.
Atherosclerosis, 12, 235, 1.970
94. BERENSON, G.S., GEER, J.C.
Heart disease in the Hurler and Marfan syndrome.
Arch. Intern. Med. (Chicago), 111, 58, 1.963
95. SCHWARTZ, C.J., and CASLEY-SMITH, J.R.
Atherosclerosis and the serum mucoprotein levels of the Australian aborigine.
Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci., 36, 117, 1.958
96. MOON, H.D., and RINEHART, J.F.
Histogenesis of coronary arteriosclerosis.
Circulation, 6, 481, 1.952
97. GRESHAM, G.A., and HOWARD, A.N.
The histogenesis of the atherosclerotic "fatty streak".
J. Atheroscler. Res., 1, 413, 1.961
98. SOUADJIAN, J.V., KOTTKE, B.A., and TITUS, J.L.
Acid mucopolysaccharides of aorta. Relationship to atherosclerosis.
Arch. Pathol., 87, 586, 1.969

99. DALFERES, E.R.Jr., RUIZ, H., KUMAR, V., RADHAKRISNAMURTHY, B.,
and BERENSON, G.S.

Acid mucopolysaccharides of "fatty streaks" in young
human male aortas.

Atherosclerosis, 13, 121, 1.971

100. MANCINI, M.

Possible relationship between aortic acid mucopolysac-
charides and species susceptibility to experimental
atherosclerosis.

Nature, 207, 1.206, 1.965

101. ENGEL, U.R.

Glycosaminoglycans in the aorta of six animal species.
A chemical and morphological comparison of their
topografical distribution.

Atherosclerosis, 13, 45, 1.971

102. KLYNSTRA, F.B., BÜTTCHER, C.J.F., VAN MELSEN, J.A., VAN DER
LAAN, E.J.

Distribution and composition of acid mucopolysaccha-
rides in normal and atherosclerotic human aorta.

J. Atheroscler. Res., 7, 301, 1.967

103. PLATT, D.

Metabolismo de la pared vascular y arteriosclerosis.

Med. Klin., 102, 66, 1.970

104. HAUSS, W.H., JUNGE - HULSING, G.

Über die universelle unspezifische mesenchymreaktion.

Dtsch. Med. Wschr., 86, 763, 1.961

105. WORLD HEALTH ORGANIZATION

Classification of atherosclerotic lesions.
Technical Report Series. No. 143
Geneva, 1.958

106. KUMAR, V., BERENSON, G.S., RUIZ, M., DALFERES, E.R. Jr., and STRONG, J.P.

Acid mucopolysaccharides of human aorta. Part 1
Variation With maturation.
J. Atheroscler. Res., 7, 573, 1.967
Part 2: Variation with atherosclerotic involvement.
J. Atheroscler. Res., 7, 583, 1.967

107. SANWALD, R., RITZ, E., and HUG, B.

Untersuchungen zum stoffwechsel der sauren mucopoly-
saccharide in normalen und arteriosklerotisch
veränderten frischen menschlichen arterien.
J. Atheroscler. Res., 8, 433, 1.968

108. SANWALD, R., RITZ, E., and WIESE, G.

Acid mucopolysaccharides metabolism in early
atherosclerotic lesions.
Atherosclerosis, 13, 247, 1.971

109. COHN, Z.A., and PARKS, E.

The regulation of pinocytosis in mouse macrophages (II): Factor inducing vesicle formation.
J. Exp. Med., 125, 213, 1.967

110. HILZ, H., ERICH, C., and GLAUBRIT, D.

Veränderungen von Zelldichte und Polysaccharidstoffwechsel im alternden Bindegewebe.
Klin. Wschr., 41, 332, 1.963

111. ZEMPLÉNYI, T.

Enzimas vasculares y pertinencia de su estudio en los problemas de aterogénesis.

Clin. Med. North. Amer., 58, 293, Marzo- 1.974

1ª Ed. en español.

112. SRINIVASAN, S.R., LOPEZ, A., RADHAKRISHNAMURTHY, B., and BERENSON, G.S.

Complexing of serum pre-beta and beta-lipoproteins and acid mucopolysaccharides.

Atherosclerosis, 12, 321, 1.970

113. BLEYL, U., y WEGENER, K.

Puntos de vista actuales sobre la arteriosclerosis y su etiología.

Triángulo, IX, 1, 9, 1.969

114. BEAUMONT, J.L., JACOTOT, B., BEAUMONT, V.

L'hyperlipidémie par auto-anticorps. Une cause d'athérosclérose.

Presse Med., 75, 2.315, 1.967

115. TEXON, M.

Atherosclerosis: Sus bases hemodinámicas e implicaciones.

Clin. Med. North. Amer., 58, 257, Marzo- 1.974

1ª ed. en español.

116. JAYLE, M.F., POUMAILLOUX, M., MARNAY, A., and POINTIS, J.

Relations between haptoglobin, orosomucoid and fibrinogen.

Nouv. Rev. Franc. Hemat., 2, 483, 1.962

117. GERICH, J.E., LORENZI, M., KARAM, J.H., SDNEIDER, V., and FORSHMAN, P.H.

Secreción pancreática anormal de glucagón e hiperglucemia postpandrial en la diabetes mellitus.

J.A.M.A. I, 10, 901, 1.975

118. UNGER, R.H., and ORCI, L.

The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus.

Lancet, I, 14, 1.975

119. STAMLER, J., and EPSTEIN, F.H.

Coronary heart disease: Risk factors as guides to preventive action.

Prevent. Med., I, 27, 1.972

120. LOW, B., SCHERSTEN, B., SARTOR, G., THULIN, T., and MITELMAN, F.

HL- A8 and W- 15 in diabetes mellitus and essential hypertension.

Lancet, I, 694, 1.975

121. WINEGRAD, A.I., and DE PRATTI, V.J.

L- Xylulose concentrations in sera of diabetic patients.

Diabetes. 14, 311, 1.965

122. WILLIAMSON, J.R., VOGLER, N.J., and KILO, C.

Microvascular disease in diabetes.

Med. Clin. North. Amer., 55, 847, 1.971

123. STOUT, R.W., and VALLANCE - OWEN, J.

Insulin and atheroma.

Lancet, II, 327, 1969

124. WAHLBERG, F.

Intravenous glucose tolerance test in myocardial infarction, angina pectoris, and intermittent claudication.

Acta Med. Scand., 180, 1, 1.966

125. TZAGOURNIS, M., CHILAS, R., RYAN, J.M., and SKILLMAN, T.D.

Interrelations of hiperinsulinism and hypertriglyceridemia in young patients with coronary heart disease.

Circulation, 38, 1.156, 1.968

126. ROBINSON, G.L.

Agresion and atheroma.

Lancet, II, 1.308, 1.969

127. OSTRANDER, L.D., Jr., LAMPHLEAR, D.E., BLOCK, W.D.,

JOHNSON, B.C., EPSTEIN, F.H., and ARBOR, A.

Biochemical precursors of atherosclerosis: Studies in apparently healthy men in a general population, TECUMSEH, MICH.

Arch. Intern. Med., 134, 224, 1.974

128. ANDERSON, J.W.

Metabolic abnormalities contributing to diabetic complication. I. Glucose metabolism in insulin-insensitive pathways.

Am. J. Clin. Nutr., 28, 273, 1.975

129. RANDRUP, A.

Direct determinations of plasma triglycerides in descompensated diabetic dogs.

J. Atheroscler. Res., 2, 373, 1.962

130. LEVY, G.A.

Glucuronide metabolism, with especial reference to the steroid hormones.

Vitamins Hormones (NY), 14, 267, 1.956

131. FISHMAN, W.H., and GREEN, S.

Beta-Glucuronidase, peptidases and esterases.

J.H. Quastel. Ed., 9, 56, 1.961

132. FISHMAN, W.H.

Recent studies on Beta-glucuronidase.

Farmaco. Ed. Sc., 18, 397, 1.963

133. CHIH - CHENG, W.

Studies of catalysis by Beta-glucuronidase.

The J. Biol. Chem., 247, 2.650, 1.972

134. MASAMUNE, H.

Biochemical studies on carbohydrates: On an enzyme which catalyses the hidrolysis of biosynthetic of glucuronic acid.

J. Biochem. (Japan), 19, 553, 1.934

135. MORA, J., CANEDO, L., and SOBERON, G.

On the metabolic role of Beta-glucuronidase.

Biochim. Biophys. Acta (Amst), 101, 137, 1.965

136. FISHMAN, W.H.

Glucosiduronic acid sunthesis by Beta-glucuronidase in a transfer reaction.

J. Am. Chem. Soc., 78, 880, 1.956

137. DYRBYE, M., and KIRK, J.E.

The Beta-glucuronidase activity of aortic and pulmonary artery tissue in individuals of various ages.
J. Geront., 11, 33, 1.956

138. FISHMAN, W.H.

Beta-glucuronidase activity of the blood on tissues of obstetrical and surgical patients.
Science, 105, 646, 1.947

139. FISHMAN, W.H., ANLYAN, A.J., and GORDON, E.

Beta-glucuronidase activity in human tissues: some correlations with processes of malignant growth and with the physiology of reproduction.
Cancer Re., 7, 808, 1.947

140. KONARSKA, L.

Beta-glucuronidaza
Post. Biochem., 17, 105, 1.971

141. DORHMANN, R.E.

Beta-glucuronidase.
Springer Verlag Berlin.
Heidelberg. New York, 1.969

142. KAYAHAN, S.

Atherosclerosis and Beta-glucuronidase.
Lancet, II, 667, 1.960

143. MILLS, G.T., and PAUL, J.

The properties of Beta-glucuronidase.
Biochem. J., 44, 34, 1.949

144. YAMAMURA, Y., AOKI, T., OKOCHI, T., TAKAHASKY, Y., and ITO, F.
Experimental and clinical studies on Beta-glucuronidase isozymes.
J. Am. Ass. Clin. Chem., 9, 479, 1.963
145. SADAHIRO, R., TAKANASHI, S., and MINORU, K.
Studies on the isozyme of Beta-glucuronidase.
J. Biochem., 58, 104, 1.965
146. OKOCHI, T., AOKI, T., ITO, F., and YAMAMURA, Y.
Studies on Beta-glucuronidase isozyme.
Depart. Med. Osaka, Univers., 5, 185, 1.966
147. CONCHIE, J., FINDLAY, J., LEVVY, G.A.
Mammalian glycosidases. Distribution in the body
Biochem. J., 71, 318, 1.959
148. CONCHIE, J., and LEVVY, G.A.
Localization of Beta-glucuronidase in normal and cancer cells.
Nature, 184, 1.709, 1.959
149. DE DUVE, C.
The lisosome.
Sci. Am., 208, 64, 1.963
150. LEVVY, G.A., and MARSH, G.A.
Preparation and properties of Beta-glucuronidase
Advan. Carboydrate Chem, 14, 381, 1.959
151. BURSTONE, M.
Enzyme histochemistry
New York Academy Press. 351, 1.962

152. NIWA T.

A new potent-glucuronidase inhibitor- D-glucarolactam derived from nojirimycin.

J. Biochem (TOKYO), 72, 207, 1.972

153. JIMENEZ, J.A., COLE, H.S., and CAMERINI-DAVALOS, R.A.

Aumento de la actividad de la Beta-Glucuronidasa del suero en la diabetes química.

Acta Diabetol. Lat., 6, 523, 1.969

154. WOOLLEN, J.W., and TURNER, P.

N-Acetyl-Beta-Glucosaminidase plasma and Beta-Glucuronidase in health and disease.

Clin. Chem., 9, 479, 1.963

155. ARAQUISTAIN, J.M., JIMENEZ PEREPEREZ, J., ALJAMA GARCIA, P., CRUZ FERNANDEZ, J., y GARRIDO PERALTA, M.

Estudios de la actividad de la Beta-glucuronidasa del suero en diabetes con y sin complicaciones vasculares. I: Actividad de la beta-glucuronidasa del suero en mujeres diabéticas en relación con la vasculopatía.

Rev. Clin. Esp., 139, 2, 145, 1.975

156. MILLER, B.F., KEYES, F.P., and CURRERI, P.W.

Increase of serum Beta-glucuronidase activity in human diabetes mellitus.

J.A.M.A., 195, 189, 1.966

157. RUTENBURG, A.M., PINEDA, E.P., BANKS, B.M., and GOLDBARG, J.A.

Clinical interpretation of serum B-glucuronidase activity.

Am. J. Digest. Dis., 8, 789, 1.963

158. NILIUS, R.

Diagnostic value of serum glucuronidase. I. Comparative studies on the serum and plasma activity of B-glucuronidase.

Z. Gesante In. Med., 26, 250, 1.971

159. FISHMAN, W.H., GOLDMAN, S.S., and GREEN, S.J.

Several biochemical criterie for evaluating B-glucuronidase localization.

J. Histochem Cytochem, 19, 239, 1.964

160. BRIGGS, M.

Lysosomal enzyme activation by steroid hormones "in vivo".

J. Steroid Biochem., 4, 341, 1.973

161. FISHMAN, W.H., ODELL, L.D., GILL, J.E., and CHRISTENSEN, R.A.

II. The influence of stilbestrol on serum B-glucuronidase in women following parturietion.

Am. J. Obst. Gynec., 59, 414, 1.956

162. FISHMAN, W.H., KADSON, S.C., BONNER, C.D., FISHMAN, L.W., and HOMBURGER, F.J.

Beta-glucuronidase studies in women. V. The menstrual cycle and serum B-glucuronidase activity in estrogen-treated postmenopausal subjects.

163. BRANWOOD, W.A., and CARR, J.A.

Beta-glucuronidase activity of coronary atherosclerotic plaques.

Lancet, I. 1.254, 1.960

164. JIMENEZ PEREPEREZ, J.A., ARAQUISTAIN ECHABE, J.M., ALJAMA GARCIA P., CRUZ FERNANDEZ, J.M., y GARRIDO PERALTA, M.

Estudios de la actividad de la Beta-glucuronidasa del suero en la diabetes con y sin complicaciones vasculares. II: Relación de la actividad de la enzima con el colesterol sérico, tensión arterial, grado de control metabólico, edad y duración de la enfermedad en mujeres diabéticas.

Rev. Clin. Esp., 139, 2, 149, 1.975

165. RHOADS, G.G., GULBRANDSEN, C.L., and KAGAN, A.

Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii japanese men.

N. Engl. J. Med., 294, 6, 293, 1.976

166. WERKÖ, L.

Risk factors and coronary heart disease- facts or fancy?.

Am. Heart J., 91, 87, 1.976

167. BENSON, P.F.

Enzyme defects of glycosaminoglycan degradation in the mucopolysaccharudosis.

Developmental Medicine and Child Neusology,
16, 539, 1.974

168. HALL, C.W., CANTZ, M., and NEUFELD, E.F.

A Beta-glucuronidase deficiency mucopolysaccharidosis: Studies in cultured fibroblast.

Arch. Biochem. Biophys., 155, 32, 1.973

169. LAGUNOFF, D., NICOL, D.M., and PRITZI, P.
Uptake of B-glucuronidase by deficient human fibroblast.
Lab. Invest. 29, 4, 449, 1.973
170. GLASER, J.H., and SLY, W.S.
B-glucuronidase deficiency mucopolysaccharidosis: methods for enzymatic diagnosis.
J. Lab. Clin. Med., 82, 969, 1.973
171. SLY, W.S., QUINTON, B.A., McALISTER, W.H., and RIMOIN, D.L.
Beta-glucuronidase deficiency: Report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis.
J. Pediat., 82, 2, 249, 1.973
172. MRHOVA, O., ZEMPLENYI, T., and LODJDA, Z.
Beta-glucuronidase activity of the aorta in early stages of experimental rabbit atherosclerosis.
J. Atheroscler. Res., 3, 44, 1.963
173. MILLER, B.F., KEYES, F.P., and CURRERI, P.W.
Serum Beta-glucuronidase activity of various species: Possible correlation with susceptibility to atherosclerosis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 119, 1.129, 1.965
174. WEXLER, B.C., and JUDD, J.T.
Increased aortic beta-glucuronidase activity with progressively severe arteriosclerosis in female breeder rats.
Nature, 209, 383, 1.966

175. FELT, V., CERNY, K., and KLIMOVA, H.

Die aktivitat von phosphomonoesterasen, Karboxylesterase, laktat-dehydrogenase und B-glucuronidase im blutserum, in leber, nieren und aorten beider kaninchen-atherosklerose.

Enzymol. Biol. Clin., 11, 521, 1.970

176. HAGENFLEDT, L., and WAHLBERG, F.

Serum beta-glucuronidase, glucose tolerance and atherosclerotic disease.

Lancet, I. 788, 1.965

177. MILLER, B.F., KEYES, F.P., and CURRERI, P.W.

Specific beta-glucuronidase activity in serum of patients with chronic coronary artery disease.

Circulation, 32: (Suppl. 2), 152, 1.965

178. MILLER, B.F., KEYES, F.P., and CURRERI, P.W.

Beta-glucuronidase activity in serum increased by coronary-artery atherosclerosis.

Science, 152, 775, 1.966

179. NEUMAN, M.P.P., MARTIARENA, J.L., y NEUMAN, J.

Beta-glucuronidasa sérica en la cardiopatía isquémica.

Medicina, 2, 123,

180. DOHRMANN, R.E., und KÖHLER, M.

Die B-glucuronidase-aktivität im serum, leber- und nierengewebe beim alloxan-diabetes

Diabetologia, 2, 195, 1.966

181. WOOLLEN, J.W., and TURNER, P.

Serum B-glucuronidase, glucose tolerance, and atherosclerosis disease.

Lancet, I. 1.071, 1.965

182. BELFIORE, F., VECCHIO, L., and NAPOLI, E.

Serum beta-glucuronidase activity in diabetic patients as related to vascular complications and degree of glucose metabolic disorder.

Am. J. Med. Sci., 264, 257, 1.972

183. TRAISMAN, H.S., GREENWOOD, R.D., and DOWNEY, J.L.

Serum beta-glucuronidase activity in juvenile diabetes mellitus.

Ill. Med. J., 143, 237, 1.973

184. DIAZ RUBIO, M., y PEREZ PEÑA, F.

Estudio sobre la conducta de la beta-glucuronidasa sérica.

Rev. Clin. Esp., 105, 2, 105, 1.967

185. GOLDBARG, J.A., PINEDA, E.P., BANKS, B.M., and DUTENBERG, A.M.

A method for the colorimetric determination of beta-glucuronidase in urine, serum, and tissue.

Assay of enzymatic activity in health and disease.

Gastroenterology, 36, 193, 1.959

186. KUNKEL, H.G., AHREUS, N.J., and EISENMENGER, W.J.

Application of turbidimetric methods for estimation of gamma globulin and total lipid to the study of patients with liver disease.

187. FERRO, P.V., and HAM, A.B.

Rapid determination of total and free cholesterol in serum.

Am. J. Clin. Path., 33, 545, 1.960

188. ROJKIN, M.L., REPETTO, J.R., and ZACCARA, F.A.

Nuevo método fotolorimétrico específico para determinación cuantitativa de triglicéridos séricos.

Bioquim. Clin., VII, 2, 135, 1.973

189. FISHMAN, W.H.

Control of tissue Beta-glucuronidase. Proceedings of the 10th Anniversary Symposium on Glucuronic Acid.

Biochemistry Research Institut of TOKIO, 1.965

190. MEYER, K.

Chemical structure of hyaluronic acid.

Fed. Proc., 17, 1.075, 1.958

191. KUZUYA, F., and OGURI, T.

Activation of B-glucuronidase by B-lipoprotein, and inhibition of this effect by sulphated polysaccharide.

J. Atheroscler. Res., 9, 215, 1.969

192. MORRISON, I.M.

The prevention of coronary atherosclerotic heart disease with chondroitin sulfate. A. Preliminary report.

Exp. Med. Surg., 27, 278, 1.969

193. SCHELE, H.G.

Evaluation of ophthalmoscopic changes of hypertension
and arteriolar sclerosis.

Arch. Ophth., 49, 117, 1.953

A P E N D I C E

CONTROLES

NOMBRE	EDAD	PESO	TAILA	Diagnostic.	T. A.	F. Ojo	Pulso		E.C.G.	Curva de Glucemia					Lip. Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
							T	P		B	30	60	90	120				
F.P.G	55			Sin patología	120/80	N	+	+	Normal	0,60	0,88	1,60	1,23	1,05	939	212	100	640
P.D.M	43			Gastritis	130/80	N	+	+	Normal	0,80	1,07	0,90	0,80	0,71	1015	181	130	1.668
F.S.G	68	70	164	Ulcus	130/80	N	+	+	Normal	0,75	1,28	1,55	1,40	1,20	789	121	90	1.046
M.C.G	61	70	170	Gastritis	120/80	N	+	+	Normal	0,60	1,32	1,52	1,24	1,00	919	195	100	734
J.G.P	71			Gastritis	150/80	N	+	+	Normal	0,67	1,40	1,70	1,50	1,25	829	143	90	703
F.S.R	64	52	158	Bronq. Cron.	140/80	2º	+	+	Normal	0,62	1,45	1,54	1,18	1,07	1101	220	160	2.125
F.L.B	58			Ulcus	120/80	N	+	+	Normal	0,90	1,35	1,55	1,30	1,05	929	176	106	671
L.M.M	52			Sin patología	110/70	N	+	+	Normal	0,88	1,05	1,20	1,00	0,90	1430	225	160	1.671
J.V.T	47	79	170	Cefalea	130/75	N	+	+	Normal	0,69	1,10	1,40	1,15	1,00	1002	181	150	921

CONTROLES

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	Diagnostic	T. A.	F. Ojo	Pulso		E.C.G.	Curva de Glucemia					Lip. Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
							T	P		B	30	60	90	120				
F.L.C	72	70	162	Ulcus	130/60	3º	+	+	Normal	0,84	1,30	1,60	1,70	1,40	812	185	92	1.328
P.G.L	43	68	164	Ulcus	100/70	N	+	+	Normal	0,63	1,30	1,60	1,26	1,00	919	187	100	1.656
M.L.M	53	90	180	Ulcus	120/80	N	+	+	Normal	0,76	1,18	1,34	1,08	1,00	902	253	96	1.406
F.R.F	60	52	167	E. mitral	120/80	1º	+	+	F. Auricular	0,72	1,21	1,60	0,88	0,74	812	164	100	1.406
J.G.G	47	65	168	E. mitral	120/80	N	+	+	F. Auricular	0,78	1,43	1,60	1,47	1,20	885	180	130	1.687
B.V.G	72	69	166	Bronq. Cron	110/50	N	+	+	Normal	0,67	1,04	1,64	1,55	1,30	700	173	82	1.093
M.J.L	61	76	173	Eventraci-on	140/80	N	+	+	Normal	0,59	1,59	1,60	1,05	0,73	866	175	119	1.750
R.R.A	42			Artrosis	120/80	N	+	+	Normal	0,62	1,27	1,00	0,71	0,62	1227	260	106	2.000
M.P.B	55	58	156	V.mitro aortica	140/90	N	+	+	H.V.Izq.	0,76	1,18	1,30	1,42	1,05	866	171	123	1.750

CONTROLES

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	Diagnostic.	T. A.	F. Ojo	Pulso		E.C.G.	Curva de Glucemia					Lip.Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
							T	P		B	30	60	90	120				
A.M.G	60	42	160	Sin patole- gia	120/80	N	+	+	Normal	0,78	1,23	1,28	1,49	1,28	757	130	90	1.353
J.A.G	50	52	159	Ulcus	130/70	N	+	+	Normal	0,87	1,49	1,68	1,28	0,87	851	200	105	1.265
M.N.R	41	87	178	H. hiato	120/80	N	+	+	Normal	0,78	1,68	1,81	1,58	0,91	647	164	98	1.312
P.S.B	62	71	160	Ulcus	150/80	N	+	+	Normal	0,85	1,13	1,52	1,27	1,00	950	195	102	1.625
G.S.V	72	46	145	Ulcus	120/70	N	+	+	Normal	0,63	1,50	1,86	1,63	1,20	750	170	100	1,718

ATEROSCLEROTICOS CON DIABETES QUIMICA

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	Diagnostic	T. A.	F. Ojo	Pulso		E.C.G.	Curva de Glucemia					Lip. Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
							T	P		B	30	60	90	120				
A.G.L	71			Claud.Int.	100/70	N	-	-	Normal	0,65	1,48	1,95	2,00	1,90	910	232	100	2.312
A.D.D	63	72	166	Infarto	160/110	N	+	+	I.subend	0,70	1,68	2,55	2,15	1,48	919	207	133	1.500
A.G.D	40			Infarto	110/70	2º	+	+	I.anteri-or	0,62	1,93	2,03	2,46	1,92	866	257	158	1.233
J.H.G	43	82	165	Infarto	125/80	1º	+	+	I.anteri-or	0,58	1,40	1,64	1,44	1,30	750	230	160	1.093
M.G.N	67	50	157	Claud.Int.	150/80	3º	-	-	H.V.Izq.	0,70	11,20	1,90	2,55	2,40	749	180	106	1.668
M.F.R	54			Infarto	125/60	N	+	+	I.antero septal	0,73	2,20	2,91	1,50	0,90	11080	290	112	1.406
J.A.V	68			A.V.C.	220/90	3º	±	±	H.V.Izq.	1,00	1,54	1,64	1,82	2,15	819	170	123	1.625
F.M.R	64			Claud.Int.	120/80	N	-	-	B.R.Dcha	1,00	1,50	2,14	2,58	2,66	919	181	100	1.500
A.R.C	74	64	157	A.V.C.	125/80	3º	+	+	H.B.Izq. anterior	0,68	1,20	1,54	1,90	1,60	769	150	130	1.781

ATEROSCLEROTICOS CON DIABETES QUIMICA

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	Diagnostic	T. A.	F. Ojo	Pulso		E.C.G.	Curva de Glucemia					Lip.Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
							T	P		B	30	60	90	120				
J.L.I	50	67	168	Infarto	140/95	1º	+	+	I.inf. y lateral	0,86	2,11	3,00	2,70	2,05	1115	278	100	2.500
J.R.G	59			Angor y Clud.Int.	130/80	3º	±	±	I.infer.	0,76	1,34	2,47	3,20	2,68	1101	235	88	2.078
J.L.G	65	52	162	Infarto	110/60	ca-ta-rat	+	+	I.antero septal	0,91	1,61	2,45	2,66	2,45	789	200	80	1.203
R.B.L	72	50	160	Angor	180/80	1º	+	+	B.R.Dcha H.B.A.Iz	0,75	1,83	2,10	1,73	1,54	1002	260	98	2.656
M.B.T	43	80	166	A.V.C.	140/100	N	+	+	Normal	0,88	1,59	1,62	1,66	1,78	1281	288	130	2.287
F.M.P	72	81	167	Angor y Bloq. 3º	190/110	3º	+	+	Ritmo de marcapas.	0,88	2,28	2,76	2,84	1,60	859	212	110	2.287
J.P.G	52	83	164	Infarto	150/80	2º	+	+	I.inferi.	0,67	1,79	1,65	1,47	1,39	968	262	150	2.968
F.L.C	50	104	175	Infarto	160/120	N	±	±	I.posterior lateral	1,00	2,17	3,19	3,58	2,85	633	198	113	1.953
A.O.A	59	72	157	Infarto	190/80	3º	±	±	I.antero septal	0,81	1,65	2,36	2,64	2,30	974	170	150	2.031

ATEROSCLEROTICOS CON DIABETES QUIMICA

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	Diagnostic	T. A.	Ojo F.	Pulso		E.C.G.	Curva de Glucemia					Lip.Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
							T	P		B	30	60	90	120				
M.P.G	47	83	173	Infarto	170/130	2º	+	+	I.septal	0,84	1,81	1,70	1,50	1,40	983	232	140	3.953
R.P.T	51	84	170	Angor	125/85	3º	+	+	Isq,lesi- on subep.	0,81	1,60	2,36	2,29	1,60	1230	250	96	1.953

ATEROSCLEROTICOS SIN DIABETES QUIMICA

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	Diagnostic.	T. A.	Ojo E.	Pulso T P	E.C.G.	B	30	60	90	120	Lip.Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
V.O.D	59	65	170	A.V.C.	190/100	3º	+ +	Isq.subep	0,84	1,39	1,30	1,06	1,00	764	150	88	906
A.G.S	48			Caud.Inter.	110/70	N	- oscil O	Normal	0,91	1,28	1,17	0,83	0,72	939	290	160	990
P.C.G	57	103	165	Angor Esta- ble	150/80	N	+ +	Trastorno repolariz ventric.	0,77	1,55	1,65	1,41	1,00	1513	380	95	2.375
L.D.M	72	68	170	Infarto	120/70	3º	+ +	I.antero septal	0,76	1,34	1,50	1,40	1,20	892	124	113	2.687
A.R.R	58	66	169	Angor Ines- table	150/90	3º	+ +	Isq.subep posterior	0,61	1,60	1,70	1,50	1,08	1038	200	120	1.453
M.A.L	68			Infarto	150/100	N	+ +	I.poster.	0,74	1,30	1,70	1,43	1,20	1002	200	170	1.671
J.P.C	61	70	160	Infarto	140/100	N	+ +	I.antero septal	0,69	0,94	1,30	1,00	0,70	1088	146	100	1.031
A.N.O	48	70	167	Infarto	150/105	N	+ +	I.infer.	0,68	1,60	1,10	0,91	0,88	749	164	82	796
L.A.M	57	82	180	Claud.Int.	170/100	N	- oscil O	Normal	0,79	1,42	1,50	1,30	1,10	796	140	150	1.734

ATEROSCLEROTICOS SIN DIABETES QUIMICA

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	Diagnostic.	T.A.	E. Ojo	Pulso		E.C.G.	Curva de Glucemia					Lip.Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
							T	P		B	30	60	90	120				
J.S.J	41	85	190	Infarto	130/90	N	+	+	I. antero septal	0,64	1,12	1,25	0,91	0,67	929	232	103	1.500
J.G.M	65	81	167	Infarto	200/120	2º	+	+	I. antero septal	0,61	1,60	1,56	1,40	1,00	929	236	170	2.031
G.C.C	38	76	178	Infarto	180/120	1º	+	+	I. antero septal	0,98	1,50	1,70	1,30	1,00	842	157	90	2.250
J.M.S	57			Infarto	110/75	3º	+	+	I. infer.	0,74	1,52	1,70	1,50	1,06	1043	236	110	2.453
F.R.R	57	74	183	Infarto	110/80	2º	+	+	I. poster. lateral	0,75	1,60	1,43	1,00	0,80	958	159	98	2.328
F.F.C	63	72	167	Angor	120/85	1º	+	+	Isq. subep	0,95	1,20	1,35	1,15	1,00	1088	193	90	1.218
R.M.S	44	74	175	Infarto	120/80	N	+	+	I. antero lat.e inf	0,84	1,50	1,72	1,32	1,10	1413	298	98	1.656
E.M.M	35	80	164	Infarto	140/90	1º	+	+	I. antero septal	0,61	0,94	1,28	0,91	0,68	929	252	88	2.078
J.S.S	65	82	176	Angor Ines.	180/105	3º	+	+	Isq. subep	0,75	1,50	1,65	1,40	1,10	982	195	100	1.765

ATEROSCLEROTICOS SIN DIABETES QUIMICA

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	Diagnostic.	T. A.	F. Ojo	Pulso		E.C.G.	Curva de Glucemia					Lip.Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
							T	P		B	30	60	90	120				
F.P.B	61	63	161	Infarto	180/90	12	+	+	I.infer.	0,65	1,28	1,40	1,31	1,00	885	220	90	2.093
J.V.M	64	52	150	Angor	120/85	32	+	+	Basal= N Esfue= +	0,63	1,60	1,41	1,20	1,00	783	208	110	2.125

DIABETICOS QUIMICOS

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	Diagnostic.	T. A.	E. Ojo	Pulso		E.C.G.	Curva de Glucemia					Lip.Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
							T	P		B	30	60	90	120				
A.B.G	51	69	165	Lumbalgia	130/90	N	+	+	Normal	0,65	1,33	1,78	1,88	1,63	932	214	113	2.609
S.L.L	51			Artrosis	130/80	N	+	+	Normal	0,68	1,23	2,01	1,73	1,41	929	242	136	2.298
A.Y.G	55			Brong.Cron.	110/60	N	+	+	Normal	0,78	1,48	1,80	1,90	1,85	776	138	100	1.125
M.T.D	38			Cefalea	100/60	N	+	+	Normal	0,78	2,36	2,00	1,85	1,45	892	206	167	1.593
A.C.B	59			Lumbalgia	120/80	N	+	+	Normal	0,73	1,70	2,10	1,80	1,40	1227	215	150	3.796
F.S.G	68	70	164	Ulcus	120/80	N	+	+	Normal	0,75	1,30	2,00	1,88	1,72	789	121	90	1.046
F.F.L	47	75	165	Ulcus	120/60	N	+	+	Normal	0,91	2,50	3,00	3,27	2,80	705	120	113	2.156
T.S.L	45	65	166	Ins.Aortica	140/80	12	+	+	Normal	0,66	1,43	2,40	2,23	1,75	806	219	150	1.250
J.N.L	39	67	170	Gastritis	100/65	N	+	+	Normal	0,64	1,66	2,00	1,79	1,43	859	175	130	2.093

DIABETICOS QUIMICOS

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	Diagnostic.	T. A.	F. Ojo	Pulso		E.C.G.	Curva de Glucemia					Lip.Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
							T	P		B	30	60	90	120				
B.G.B	61	79	168	Ulcus	160/85	1º	+	+	Normal	0,72	1,85	2,63	1,80	1,40	1211	233	90	2.015
F.L.V	48	67	166	Doble Mitr.	120/75	N	+	+	Dilat.A. izq.	0,81	1,05	1,89	2,23	2,42	939	240	125	2.171
M.A.L	54	53	163	Ulcus	110/90	N	+	+	Normal	0,70	1,30	1,94	1,74	1,50	714	151	140	1.609
J.R.G	72	65	160	Bronq.Cron.	130/65	N	+	+	Normal	0,88	1,28	1,68	2,25	2,00	610	122	103	2.281
J.D.F	59	71	161	Bronq.Cron.	130/70	N	+	+	H.V.Dcho	0,87	1,87	2,46	3,00	2,30	610	160	120	1.562
J.O.R	73	50	167	Bronq.Cron.	110/70	N	+	+	Normal	0,77	1,90	2,63	2,53	2,10	662	165	80	2.759
J.R.R	45	65	169	Doble Mitr.	130/90	N	+	+	Fibr. A. B.I.R.Dch.	0,84	1,93	2,23	2,00	1,40	1182	204	106	1.671
R.O.D	51	72	168	Est.Mitral	140/80	N	+	+	B.I.R.Iz.	0,95	1,26	2,14	1,80	1,70	1058	220	143	2.343
F.R.R	69	72	159	Ulcus	160/85	1º	+	+	Normal	1,00	2,36	3,44	3,10	2,60	850	178	108	1.343

DIABETICOS QUIMICOS

NOMBRE	EDAD	PESO	TALLA	Diagnostic.	T. A.	F.Ojo	Pulso		E.C.G.	Curva de Glucemia					Lip.Total.	Colester.	Triglicer.	B-Glucur.
							T	P		B	30	60	90	120				
J.R.N	62	72	165	Bronq.Cron.	120/80	N	+	+	Normal	0,78	1,60	1,90	1,73	1,60	1057	252	123	1.781
M.C.R	66	76	167	Bronq.Cron.	130/80	N	+	+	Normal	0,88	1,75	2,10	1,98	1,85	958	186	119	1.631